



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of :

Nico BRAEGER et al.

Serial No. : 10/829,390

Filed : April 22, 2004

For : 8 β -Vinyl-11 β -(ω -substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-triene

SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT(S)

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Submitted herewith is a certified copy of each of the below-identified document(s), benefit of priority of each of which is claimed under 35 U.S.C. § 119:

COUNTRY	APPLICATION NO.	FILING DATE
GERMANY	103 18 896.7	April 22, 2003

Acknowledgment of the receipt of the above document(s) is requested.

No fee is believed to be due in association with this filing, however, the Commissioner is hereby authorized to charge fees under 37 C.F.R. §§ 1.16 and 1.17 which may be required to facilitate this filing, or credit any overpayment to Deposit Account No. 13-3402.

Respectfully submitted,


Jennifer J. Branigan, Reg. No. 40,921
Attorney/Agent for Applicants

MILLEN, WHITE, ZELANO
& BRANIGAN, P.C.
Arlington Courthouse Plaza I
2200 Clarendon Blvd. Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
Telephone: (703) 243-6333
Facsimile: (703) 243-6410

Attorney Docket No.: SCH-1956

Date: February 21, 2008



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 18 896.7

Anmeldetag:

22. April 2003

Anmelder/Inhaber:

SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT,
13353 Berlin/DE

Bezeichnung:

8β -Vinyl- 11β -(ω -substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-triene

IPC:

C 07 J, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

A 9161
03/00
EDV-L

München, den 27. April 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

A handwritten signature consisting of several stylized, sweeping lines forming a unique, abstract shape.

Agurks



Belegexemplar

Darf nicht geändert werden

8 β -Vinyl-11 β -(ω -substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-triene

Die vorliegende Erfindung betrifft 8 β -Vinyl-11 β -(ω -substituierte)alkyl-estra-1,3,5(10)-triene mit ER β -antagonistischer Aktivität, Verfahren zu deren Herstellung, deren Zwischenprodukte, pharmazeutische Präparate enthaltend die erfindungsgemäßen Verbindungen, sowie deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

Bei den erfindungsgemäßen Verbindungen handelt es sich um solche steroidale gewebeselektive Estrogene, die *in vitro* eine höhere Affinität an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata als an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenuterus aufweisen, und *in vivo* durch ihre präferentielle Wirkung am Ovar eine kontrazeptive Wirkung entfalten, und sich durch ein verbessertes physikochemisches Profil auszeichnen.

15 Kontrazeptive Methoden mit chemischen Verbindungen sind weit verbreitet bei Frauen, die nicht schwanger werden möchten. Folgende chemische Methoden der weiblichen Kontrazeption stehen derzeit zur Verfügung:

- 1) Unterdrückung der Ovulation durch Hemmung der Gonadotropinfreisetzung und damit der Ovulation (das endokrine Prinzip);
- 20 2) Verhinderung der Aszension von Spermien durch den weiblichen Reproduktionstrakt zum Eileiter, wo die Befruchtung stattfindet;
- 3) Verhinderung der Implantation bzw. Nidation eines befruchteten Embryos in die Gebärmutter;
- 4) Spermicide;
- 25 5) Abortauslösende Mittel.

Orale Kontrazeptiva, die aus unterschiedlichsten Kombinationen von einem Östrogen mit einem Gestagen bestehen, sind die am häufigsten verwendeten Verhütungsmittel der Frau. Sie wirken nach dem endokrinen Prinzip. Obwohl derartige Verhütungsmittel sehr effektiv sind, so können unerwünschte Nebenwirkungen auftreten wie z.B: irreguläre Blutungen, Übelkeit, Erbrechen, Depressionen, Gewichtszunahme oder Kopfschmerzen. Gelegentlich werden auch schwerere Erkrankungen beobachtet wie Thromboembolien, Schlaganfall, Leberadenome, Gallenblasenerkrankungen oder Bluthochdruck. Diese unerwünschten Nebenwirkungen der heute verwendeten oralen Kontrazeptiva machen den medizinischen Bedarf an einer neuen kontrazeptiven Methode ohne Nebenwirkungen deutlich.

Eine ideale kontrazeptive Methode ist eine Methode, die direkt am ovariellen Follikel ansetzt, ohne die endokrine Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu beeinflussen.

Diese könnte erzielt werden, mit einer chemischen Verbindung, die die Follikulogenese beeinträchtigt, beispielsweise durch Zerstörung einer parakrinen

5 Interaktion zwischen der Eizelle und den Granulosazellen, und damit dafür sorgt, daß

a) das Follikelprogramm nicht adäquat ablaufen kann, so daß eine inkompetente Eizelle heranreift, die zwar ovuliert wird aber nicht befruchtet werden kann, oder

b) das Follikelprogramm nicht adäquat ablaufen kann, so daß eine inkompetente Eizelle heranreift, die zwar ovuliert und befruchtet wird, aber zu keiner Präimplantationsentwicklung führt, oder

c) die Follikulogenese nur eingeschränkt möglich ist, und es zu keiner Ovulation kommt.

15 Follikelwachstum ist die Entwicklung eines ovariellen Follikels vom Primordialstadium bis hin zum großen antralen sprungreifen Follikel. Nur ein optimal aufgebauter antraler Follikel hat das Potential eine reife Eizelle zu ovulieren. Patientinnen mit ovarieller Infertilität, z.B. PCOS (=Polizystisches Ovar Syndrom) Patientinnen, haben eine gestörte Follikulogenese assoziiert mit Hormon- und Ovulationsstörungen sowie 20 insuffizient gereifte Eizellen (Franks et al., Mol. Cell. Endocrinol. 2000, 163, 49-52).

Es gibt immer mehr Hinweise dafür, daß die frühen Stadien der Follikulogenese, d.h. die Entwicklungsschritte vom Primordialfollikel bis hin zum frühen antralen Follikel, Gonadotropin-unabhängig sind, jedoch ist noch nicht abschließend geklärt, welche der identifizierten autokrinen oder parakrinen Faktoren (Elvin et al., Mol. Cell. Endocrinol. 25 1999, 13, 1035–1048; McNatty et al., J. Reprod. Fertil. Suppl. 1999, 54, 3–16) die wichtigsten bei der frühen Follikulogenese sind. Gonadotropine, wie z.B. das Follikel stimulierende Hormon (FSH) dagegen sind hauptsächlich in die späten Schritte der Follikulogenese, d.h. der Entwicklung vom frühen antralen zum großen, ovulatorischen Follikel, involviert. Aber auch bei der späten Follikulogenese werden zusätzliche 30 Modulatoren der Follikulogenese diskutiert (Elvin et al., Mol. Cell. Endocrinol. 1999, 13, 1035–1048).

Kürzlich wurde der Estrogenrezeptor- β (ER β) als zweiter Subtyp des Estrogenrezeptors entdeckt (Kuiper et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1996, 93, 5925-5930; Mosselman,

35 Dijkema, FEBS Letters 1996, 392, 49-53; Tremblay et al., Molecular Endocrinology 1997, 11, 353-365). Das Expressionsmuster von ER β unterscheidet sich von dem des ER α (Kuiper et al., Endocrinology 1996, 138, 863-870). Wogegen eine Expression von ER α in nahezu allen untersuchten Organen nachweisbar war, fand sich die höchste

Expression von ER β in weiblichen Tieren im Ovar, bei männlichen Tieren in der Prostata (Couse et al., Endocrinology 1997, 138, 4613-4621). Im Ovar zeigt sich eine deutliche ER β Expression in Follikeln nahezu aller Entwicklungsstadien. Während in den Follikeln ER α nur in den äußeren Follikelzellen (Thekazellen) exprimiert wird, ist in den Östradiol-produzierenden Granulosazellen eine starke Expression von ER β vorhanden. Aufgrund der verschiedenen Zellverteilung von ER α und ER β im ovariellen Follikel ist damit zu rechnen, daß die Interaktion eines Liganden mit ER α bzw. ER β zu unterschiedlichen zellulären Antworten führen wird. Daß ER α und ER β funktionell unterschiedlich sind wurde kürzlich bestätigt durch die erfolgreiche Erzeugung von ER α und ER β knockout Mäusen (Couse et al., Endocrine Reviews 1999, 20, 358-417). Demzufolge ist ER α maßgeblich beteiligt in der Funktion des Uterus, der Brustdrüse, der Steuerung der sexual-endokrinen Achse, wogegen ER β überwiegend in die Vorgänge der ovariellen Physiologie einbezogen ist, insbesondere der Follikulogenese und der Ovulation.

Ein weiteres Organsystem mit hoher ER β -Expression ist der Testis (Mosselmann et al., FEBS Lett. 1996, 392, 49-53) einschließlich der Spermatiden (Shugrue et al., Steroids 1998, 63, 498-504). Daß ER β im männlichen Tier funktionell ist, ergibt sich auch durch Untersuchungen an ER α - (ERKO) bzw. ER β - (βERKO)-Knockout-Mäusen: Männliche ERKO-Mäuse (R. A. Hess et al., Nature 1997, 390, 509-512) weisen deutliche Fertilitätsstörungen auf. Hierdurch wird die wichtige Funktion von Estrogenen hinsichtlich Aufrechterhaltung von Testisfunktion bezüglich der Fertilität belegt. ER α und ER β haben signifikant unterschiedliche Aminosäuresequenzen in ihrer Ligandenbindungs- und Transaktivierungs-Domäne. Dies legt nahe, daß (1) ER Subtypen mit unterschiedlicher Affinität ihre Liganden binden, und (2) Liganden unterschiedliches agonistisches und/oder antagonistisches Potential über die beiden Rezeptorsubtypen entfallen können.

Patentanmeldungen WO 00/47603, WO 00/63228, WO 01/32680, WO 01/77138, US 60/207,370 sowie Publikationen (Sun et al., Endocrinology 1999, 140, 800-804; Stauffer et al., J. Comb. Chem. 2000, 2, 318-329) zeigen, daß steroidale und nichtsteroidale Liganden mit hoher Affinität an ER α und ER β gefunden wurden. Einige Verbindungen waren beachtlich stärkere Agonisten/Antagonisten am ER α , wogegen andere Verbindungen stärkere Agonisten/Antagonisten am ER β waren. In WO 00/31112 werden neue steroidale Verbindungen basierend auf dem Grundkörper des in 8-Position unsubstituierten Estradiols beschrieben, die in 11 β -Position einen Kohlenwasserstoffrest tragen, der eine einzelne lineare Kette mit einer Länge von 5 bis 9 Kohlenstoffatomen enthält. Diese Verbindungen haben ein ER α -agonistisches/ER β -antagonistisches Wirkprofil. Aufgrund dieses gemischten

Estrogenrezeptor-Profils sind diese Verbindungen als verbesserte Estrogene für die Behandlung von Estrogen-bedingten Störungen und zur Kontrazeption zusammen mit einem Gestagen geeignet.

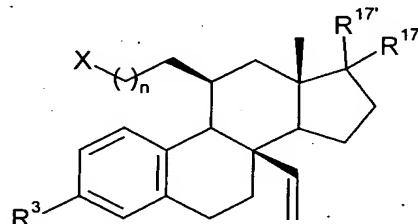
In der WO 02/068548 werden zum ersten Mal *in vivo* Befunde gezeigt, aus denen deutlich wird, daß ER β -selective Agonisten zu einer Verbesserung der Follikulogenese führen, wogegen ER β -selektive Antagonisten die Fruchtbarkeit, d.h. die Ovulationsrate reduzieren.

WO 01/77138 offenbart 11 β -n-Pentyl- und 11 β -n-Hexyl-8 β -substituierten Estr-1,3,5(10)-triene mit ER β -antagonistischer Wirkung. Die 11 β -n-Alkylsubstitution führt jedoch zur weiteren Verminderung der Polarität und damit auch zur schlechteren Wasserlöslichkeit solcher Verbindungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen mit verbesserten physikochemischen Eigenschaften bereitzustellen, die *in vitro* eine Dissoziation hinsichtlich der Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus aufweisen und *in vivo* durch ihre präferentielle Wirkung am Ovar eine kontrazeptive Wirkung entfalten, ohne andere Östrogen-sensitiven Organe wie z.B. den Uterus oder die Leber zu beeinflussen. Ferner sollen diese Verbindungen verwendet werden zur Kontrazeption beim Mann sowie zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Bereitstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gelöst.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I



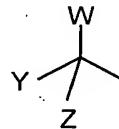
worin

30

R^3 eine Gruppe R^{19} -O-, R^{20} SO₂-O-, -O-C(O)R²¹;

n 3, 4, 5:

X eine Gruppe der Formel II



II

worin

5

Z und W unabhängig voneinander R¹⁹,
oder

Z und W zusammen ein Sauerstoffatom,

10

Y -OR¹⁹, -CN, -SCN, ein Halogenatom, R²⁰, R²⁰SO₂-O-;
oder

Y R¹⁹ oder R²⁰, wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen;

R¹⁷ und R¹⁷ gemeinsam ein Sauerstoffatom, eine Gruppe =CR²³R²⁴,

15

worin

R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogen;

oder

20

R¹⁷ Wasserstoff, -OR¹⁹ oder Halogen;

R¹⁷ R¹⁹, -OR¹⁹, Halogen, R²⁰SO₂-O-, -C(O)R²¹ oder
-O-C(O)R²¹;

R¹⁹

ein Wasserstoffatom,

25

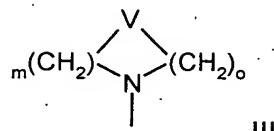
einen Rest der Formel C_pF_qH_r mit p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9; q>1 und
q+r = 2p+1;

eine unverzweigte C₁-C₈-Alkylgruppe oder verzweigte C₃-C₆-
Alkylgruppe, eine gegebenenfalls mit einem Phenyl-Rest substituierte
C₃-C₆-Cycloalkylgruppe, eine (C₃-C₆-Cycloalkyl)-C₁-C₄-alkylengruppe,

30

eine verzweigte oder unverzweigte C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine C₂-C₅-
Alkinylgruppe; oder eine unsubstituierte oder substituierte Aryl-,
Heteroaryl-, Heterocycl-, Aryl-C₁-C₄-alkylen-, Heteroaryl-C₁-C₄-alkylen
Gruppe;

R^{20} eine $R^{21}R^{22}N-$ Gruppe, eine Gruppe $-C(NOR^{19})H$, oder eine Gruppe der allgemeinen Formel III



5

worin

V $-CH_2-$, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom, oder $=N-R^{25}$,

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,

10 wobei deren Summe

m + o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ist;

 R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander R^{19} ;15 R^{25} $R^{19}, R^{20}SO_2-$ oder eine Acylgruppe $-C(O)R^{21}$

darstellen.

20 Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls die pharmazeutisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Bei den unverzweigten C₁–C₈-Alkylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Methyl-, Ethyl-, *n*-Propyl-, *n*-Butyl-, *n*-Pentyl-, *n*-Hexyl-, *n*-Heptyl-, *n*-Octyl-; bei den verzweigten C₃–C₈-Alkylgruppen um eine *iso*-Propyl-, *iso*-Butyl-, *sec*-Butyl, *tert*-Butyl-, *iso*-Pentyl-, *neo*-Pentyl-, 2-Methylpentyl-, 2,2-Dimethylbutyl-, 2,3-Dimethylbutyl-, 2-

5 Methylhexyl-, 2,2-Dimethylpentyl-, 2,2,3-Trimethylbutyl-, 2,3,3-Trimethylbutylgruppe handeln.

Bei den gegebenenfalls mit einem Phenyl-Rest substituierten C₃–C₆-Cycloalkylgruppen kann es sich durchweg um eine Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-,
10 bzw. Phenylcyclopropyl-, Phenylcyclobutyl-, Phenylcyclopentyl-, Phenylcyclohexylgruppe handeln.

Bei den (C₃–C₆-Cycloalkyl)-C₁–C₄-alkylengruppen kann es sich beispielsweise um eine Cyclopropylmethyl-, Cyclobutylmethyl-, Cyclopentylmethyl-, Cyclohexylmethyl,
15 Cyclopropylethyl-, Cyclobutylethyl-, Cyclopentylethyl-, Cyclohexylethyl-, Cyclopropylpropyl-, Cyclobutylpropyl-, Cyclopentylpropyl-, Cyclohexylpropyl-, Cyclopropylbutyl-, Cyclobutylbutyl, Cyclopentylbutyl- bzw. Cyclohexylbutylgruppe handeln.

20 Bei den verzweigten oder unverzweigten C₂–C₅-Alkenylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Vinyl-, Allyl-, Homallyl-, (*E*)-But-2-enyl-, (*Z*)-But-2-enyl-, (*E*)-But-1-enyl-, (*Z*)-But-1-enyl-, Pent-4-enyl-, (*E*)-Pent-3-enyl-, (*Z*)-Pent-3-enyl-, (*E*)-Pent-2-enyl-, (*Z*)-Pent-2-enyl-, (*E*)-Pent-1-enyl-, (*Z*)-Pent-1-enyl-, 2-Methylvinyl-, 3-Methylbut-3-enyl-, 2-Methylbut-3-enyl-, (*E*)-2-Methylbut-2-enyl-, (*Z*)-2-Methylbut-2-enyl-, 3-

25 Methylbut-2-enyl-Gruppe handeln.

Bei den C₂–C₅-Alkinylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Ethinyl-, Prop-1-inyl-, Prop-2-inyl-, But-1-inyl-, But-2-inyl-, But-3-inyl-, Pent-1-inyl-, Pent-2-inyl-, Pent-3-inyl-, Pent-4-inyl-, 1-Methylprop-2-inyl-, 1-Methylbut-3-inyl-, 1-Ethylprop-2-inyl-Gruppe handeln.

Entsprechend kann es sich bei den R¹⁹O-Gruppen beispielsweise um eine Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propoxy-, *iso*-Propoxy-, *n*-Butoxy-, *sec*-Butoxy-, *iso*-Butoxy-, *tert*-Butoxygruppe handeln.

Bei den Arylgruppen kann es sich beispielsweise um eine Phenyl-, Naphthalin-1-yl-, Naphthalin-2-yl-, [1,1'-Biphenyl]-2-yl-, [1,1'-Biphenyl]-3-yl- oder eine [1,1'-Biphenyl]-4-yl-Gruppe handeln.

- 5 Bei den Heteroarylgruppen kann es sich um eine über eine der substituierbaren Stellen verknüpfte Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Chinolinyl-, Isochinolinyl-, Benzofuranyl-, Benzothienyl-, 1,3-Benzodioxolyl-, 2,1,3-Benzothiadiazolyl-, Indolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Pyrazinyl-, Pyridazinyl- oder eine Imidazolyl-Gruppe handeln.
- 10 Bei den Heterocyclgruppen für die Reste Z und Z' kann es sich um eine über eine der substituierbaren Stellen verknüpfte Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinyl-, Pipera-zinyl-, Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydrothienyl-, Imidazolidinyl- oder eine Pyrrolidinyl-gruppe handeln.
- 15 Bei den Substituenten der Aryl-, Heteroaryl-, Heterocyclresten kann es sich u.a. um unverzweigte oder verzweigte C₁-C₄-Alkylgruppen (Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, iso-Propyl-, n-Butyl-, sec-Butyl-, iso-Butyl- sowie tert-Butyl-) und/oder C₂-C₆-Alkenylgruppen (Vinyl-, Allyl-, Homoallyl-, (E)-But-2-enyl-, (Z)-But-2-enyl-, Pent-4-enyl-, (E)-Pent-3-enyl-, (Z)-Pent-3-enyl-, (E)-Pent-2-enyl-, (Z)-Pent-2-enyl-, 2-Methylvinyl-, 3-Methylbut-3-enyl-, 2-Methylbut-3-enyl-, (E)-2-Methylbut-2-enyl-, (Z)-2-Methylbut-2-enyl-, 2-Ethylprop-2-enyl-, Hex-5-enyl-, (E)-Hex-4-enyl-, (Z)-Hex-4-enyl-, (E)-Hex-3-enyl-, (Z)-Hex-3-enyl-, (E)-Hex-2-enyl-, (Z)-Hex-2-enyl-, 1-Methylpent-4-enyl-, (E)-1-Methylpent-3-enyl-, (Z)-1-Methylpent-3-enyl-, 1-Ethylbut-3-enyl-, (E)-1-Methylpent-2-enyl-, (Z)-1-Methylpent-2-enyl-) und/oder C₃-C₆-Cycloalkylgruppen (Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-), und/oder Halogen (Fluor-, Chlor-, Brom-, Iod-), und/oder -OH, -O-(C₁-C₄-Alkyl), Formyl-, -CO₂H, -CO₂(C₁-C₄-Alkyl), -NO₂, -N₃, -CN,
- 20 30 C₁-C₈-Acyl-, C₁-C₈-Acyloxy-, Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Methylthio-, Trifluormethylthio-, und/oder Amino-, mono(C₁-C₈-Alkyl)amino- oder di(C₁-C₈-Alkyl)amino, wobei beide Alkylgruppen identisch oder verschieden sind,
- 25 35 handeln:

Bei den Aryl-C₁–C₄-alkylen-Gruppen für die Reste Z und Z' kann es sich um eine Kombination der zuvor definierten Aryl- und C₁–C₄-Alkylgruppen, beispielsweise: eine Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 1-Methyl-1-phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 4-Phenylbutyl-, (Naphthalin-1-yl)methyl-, 1-(Naphthalin-1-yl)ethyl-, 2-(Naphthalin-1-yl)-5 ethyl-, (Naphthalin-2-yl)methyl-, 1-(Naphthalin-2-yl)ethyl-, 2-(Naphthalin-2-yl)ethyl-, ([1,1'-Biphenyl]-2-yl)methyl-, ([1,1'-Biphenyl]-3-yl)methyl- oder eine ([1,1'-Biphenyl]-4-yl)methylgruppe handeln.

Bei den Heteroaryl-C₁–C₄-alkylen-Gruppen für die Reste Z und Z' kann es sich um eine Kombination der zuvor definierten Heteroaryl- und C₁–C₄-Alkylengruppen, beispielsweise eine (Pyridin-2-yl)methyl-, (Pyridin-3-yl)methyl-, (Pyridin-4-yl)methyl-, (Furan-2-yl)methyl-, (Furan-3-yl)methyl-, (Thien-2-yl)methyl-, (Thien-3-yl)methyl-, 2-(Thien-2-yl)ethyl- oder eine 2-(Thien-3-yl)ethylgruppe handeln.

Bei dem Rest der Formel C_pF_qH_r mit p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9; q > 1 und q + r = 2p + 1 kann es sich um eine Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Perfluorpropyl-, Perfluorbutyl-, 2,2,2-Trifluorethyl-, 5,5,5,4,4-Pentafluorpentyl-, 6,6,6,5,5,4,4,3,3-Nonafluorhexyl-, 9,9,9,8,8-Pentafluornonyl-, oder 9,9,9,8,8,7,7-Heptafluornonylgruppe handeln.

Es handelt sich erfindungsgemäß beim Halogen um Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod.

Für die Bildung von pharmazeutisch verträglichen Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I kommen, nach den dem Fachmann bekannten Methoden, als anorganische Säuren unter anderem Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, Salpetersäure, als Carbonsäuren unter anderem Essigsäure, Propionsäure, Hexansäure, Octansäure, Decansäure, Oleinsäure, Stearinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Benzoësäure, Ascorbinsäure, Oxalsäure, Salicylsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Glykolsäure Äpfelsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure, als Sulfonsäuren unter anderem Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure sowie Naphthalinsulfonsäure in Betracht.

Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

5 Y -OH, -CN, -SCN, ein Halogenatom, R^{20} ,
oder
Y R^{20} , wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen
bedeutet.

10

Besonders bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

Y -OH, -CN, -SCN, ein Halogenatom, R^{20} ,
15 oder
Y R^{20} , wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen,
und
20 R^{17} und R^{17} gemeinsam ein Sauerstoffatom,
oder
 R^{17} Wasserstoff, -OH;
 R^{17} Wasserstoff, -OH, C₁-C₄-Alkylgruppe, C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine C₂-C₅-
Alkinylgruppe, oder eine Trifluormethylgruppe
25 darstellen.

Die nachstehend genannten erfindungsgemäßen Verbindungen sind ganz besonders bevorzugt. Im Falle der epimeren Alkohole sind beide möglichen Diastereomere ebenfalls ganz besonders bevorzugt.

5 11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

10 11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

15 11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

20 11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

25 11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

30 11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

35 11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
5 11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),
11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2)
11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
10 (Diastereomer 1),
11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),
11 β -(5-Brompentyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[5-(Methylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
15 11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[5-(1-Piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -{5-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoronyl)amino]pentyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
20 3,17 β -diol,
11 β -{5-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoronylmethylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -{5-[Methyl(octanoyl)amino]pentyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(6-Chlorhexyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
25 11 β -[6-(Methylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-(Dimethylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[6-(1-Piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
30 11 β -{6-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoronyl)amino]hexyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -{6-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoronylmethylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -{6-[Methyl(octanoyl)amino]hexyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(7-Bromheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[7-(Methylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[7-(Dimethylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[7-(Pyrrolidin-1-yl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
5 11 β -[7-(1-Piperidyl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(7-Morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -{7-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoronyl)amino]heptyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
3,17 β -diol,
11 β -{7-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoronyl)methylamino]heptyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-
10 3,17 β -diol,
11 β -{7-[Methyl(octanoyl)amino]heptyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol;
*N-n*Butyl-*N*-methyl-5-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -y]valeramid,
*N-n*Butyl-*N*-methyl-6-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -y]capronamid,
*N-n*Butyl-*N*-methyl-7-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -y]oenanthamid,
15 11 β -(5-Thiocyanatopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(6-Thiocyanatohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -(7-Thiocyanatoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
6-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -y]capronitril,
7-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -y]oenanthnitril,
20 17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl -
sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
25 sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
sulfamat, (Diastereomer 1),
30 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-
sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-
1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

5 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),

17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),

17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),

10 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),

17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),

15 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),

11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

17 β -Hydroxy-11 β -[5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

17 β -Hydroxy-11 β -[5-(1-Piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

20 17 β -Hydroxy-11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

11 β -[6-(Dimethylamino)hexyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

17 β -Hydroxy-11 β -[6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

17 β -Hydroxy-11 β -[6-(1-Piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

17 β -Hydroxy-11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

25 11 β -[7-(Dimethylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

11 β -[7-(Pyrrolidin-1-yl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

11 β -[7-(1-Piperidyl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,

11 β -(7-Morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Hemmung der Follikulogenese und der Ovulation, zur männlichen Kontrazeption und zur Behandlung von gutartigen und bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars geeignet.

Anders als bei dem üblicherweise für die hormonelle Kontrazeption verwendeten

35 Estrogen Ethinylestradiol oder auch bei den nach der WO 00/31112 für die

Kontrazeption zu verwendenden Verbindungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I alleine, d. h. ohne die zusätzliche Gabe von Gestagenen zur Kontrazeption verwendet werden.

5 Die Esterderivate der erfindungsgemäßen Estratriene können als Prodrug Vorteile gegenüber den unveresterten Wirkstoffen hinsichtlich ihres Applikationsmodus, ihrer Wirkungsart, Wirkungsstärke und Wirkungsdauer aufweisen.

Pharmakokinetische und pharmakodynamische Vorteile weisen auch die Sulfamatderivate der erfindungsgemäßen Estratriene auf. Diesbezügliche Effekte

10 wurden bereits bei anderen Steroid-Sulfamaten beschrieben (J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 1995; 55, 395 - 403; Exp. Opinion Invest. Drugs 1998, 7, 575 - 589).

Die vorliegende Erfindung beschreibt 8β -Vinyl- 11β -(ω -substituierte)alkyl-estradiol-1,3,5(10)-triene, die *in vitro* Dissoziation hinsichtlich Bindung an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus, und die *in vivo* vorzugsweise eine Hemmung der Follikulogenese und der Ovulation aufweisen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken über einen breiten Dosisbereich kontrazeptiv, ohne andere Östrogen-sensitiven Organe wie z.B. den Uterus oder die Leber zu beeinflussen.

20 Darüber hinaus können diese Verbindungen zur männlichen Kontrazeption und zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars eingesetzt werden.

25 Die vorliegende Erfindung betrifft daher pharmazeutische Präparate, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Salze enthalten; die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels für die männliche und/oder weibliche Kontrazeption, für die Behandlung von gut- und bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können, sowohl nach oraler als auch parenteraler Gabe, für die folgenden Indikationen eingesetzt werden.

35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können als Einzelkomponente in pharmazeutischen Zubereitungen oder in Kombination insbesondere mit GnRH-Antagonisten, Progesteronrezeptor-Antagonisten, Meso-progestinen, Gestagenen oder gewebeselektiver Gestagene (Wirkung über Typ A/B-Form) eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die sie enthaltenden Präparate sind besonders geeignet für die ovarielle Kontrazeption, für die Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars, wie z.B. Ovarialcarcinome, Granulosazelltumore.

5 Außerdem können die Verbindungen zur Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen und prostatischer Erkrankungen Verwendung finden.

Die zu verabreichende Menge einer Verbindung der allgemeinen Formel I schwankt innerhalb eines weiten Bereichs und kann jede wirksame Menge abdecken. In Abhängigkeit des zu behandelnden Zustands und der Art der Verabreichung kann die Menge der verabreichten Verbindung 0,01 µg/kg–100 mg/kg Körpergewicht; vorzugsweise 0,04 µg/kg – 1 mg/kg Körpergewicht, pro Tag betragen.
Beim Menschen entspricht dies einer Dosis von 0,8 µg bis 8 g, vorzugsweise 3,2 µg bis 80 mg, täglich.

15 Eine Dosiseinheit enthält erfindungsgemäß 1,6 µg bis 2000 mg einer oder mehrerer Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und deren Säureadditionssalze sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren Säureadditionssalze, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral, beispielsweise intraperitoneal, intramuskulär, subkutan oder perkutan verabreicht werden, oder auch in das Gewebe implantiert werden.

- 5 Zur oralen Verabreichung kommen Kapseln, Pillen, Tabletten, Dragees usw. in Frage. Die Dosierungseinheiten können neben dem Wirkstoff einen pharmazeutisch verträglichen Träger, wie zum Beispiel Stärke, Zucker, Sorbit, Gelatine, Gleitmittel, Kieselsäure, Talcum etc, enthalten.
- 10 Zur parenteralen Verabreichung können die Wirkstoffe in einem physiologisch verträglichen Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert sein. Als Verdünnungsmittel werden sehr häufig Öle mit oder ohne Zusatz eines Lösungsvermittlers, eines oberflächenaktiven Mittels, eines Suspendier- oder Emulgiermittels verwendet. Beispiele für verwendete Öle sind Olivenöl, Erdnussöl, Baumwollsamenöl, Sojabohnenöl, Rizinusöl und Sesamöl.
- 15 Die Verbindungen lassen sich auch in Form einer Depotinjektion oder eines Implantatpräparats anwenden, die so formuliert sein können, daß eine verzögerte Wirkstoff-Freigabe ermöglicht wird. Implantate können als inerte Materialien zum Beispiel biologisch abbaubare Polymere enthalten oder synthetische Silikone wie zum Beispiel Silikonkautschuk. Die Wirkstoffe 20 können außerdem zur perkutanen Applikation zum Beispiel in ein Pflaster eingearbeitet werden.
- 25 Für die Herstellung von mit aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I beladenen Intravaginal- (z.B. Vaginalringe) oder Intrauterinsystemen (z.B. Pessare, Spiralen, IUSs) für die lokale Verabreichung eignen sich verschiedene Polymere wie zum Beispiel Silikonpolymere, Ethylenvinylacetat, Polyethylen oder Polypropylen.
- 30 Um eine bessere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes zu erreichen, können die Verbindungen auch als Cyclodextrinclathrate formuliert werden. Hierzu werden die Verbindungen mit α -, β - oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten von diesen umgesetzt (PCT/EP95/02656).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch mit Liposomen verkapselt werden.

Pharmakologische Untersuchungen

5 Estrogenrezeptorbindungsstudien

Die Bindungsaffinität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in Kompetitionsexperimenten unter Verwendung von ^3H -Estradiol als Ligand an Estrogenrezeptorpräparationen von Rattenprostata und Rattenuterus getestet. Die Präparation des Prostatacytosols und der Estrogenrezeptortest mit dem Prostatacytosol wurde, wie von J. Testas et al. in Endocrinology 1981, 109, 1287-1289 beschrieben, durchgeführt.

Die Präparation von Rattenuteruscytosol, sowie der Rezeptortest mit dem ER-haltigen Cytosol wurden prinzipiell durchgeführt wie von Stack und Gorski in Endocrinology 1985, 117, 2024-2032, beschrieben mit einigen Modifikationen nach U. Fuhrmann et al. in Contraception 1995, 51, 45-52).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen höhere Bindungsaffinität zu Estrogenrezeptor aus Rattenprostata als zu Estrogenrezeptor aus Rattenuterus auf (Tabellen 1 und 2). Dabei wird davon ausgegangen, daß $\text{ER}\beta$ gegenüber $\text{ER}\alpha$ in der Rattenprostata, in Rattenuterus $\text{ER}\alpha$ gegenüber $\text{ER}\beta$ überwiegt. Tabelle 1 zeigt, daß das Verhältnis der Bindung an Prostata- und Uterusrezeptor qualitativ mit dem Quotient der relativen Bindungsaffinität (RBA) an humanen $\text{ER}\beta$ und $\text{ER}\alpha$ von Ratte (nach Kuiper et al. Endocrinology 1996, 138, 863-870) übereinstimmt (Tabelle 1).

Tabelle 1

Estrogen	Stuktur	hER α RBA	hER β RBA	hER β RBA	ER β / ER α	Rat Uterus ER (RBA)	Rat Prostate ER (RBA)	Prost. ER/ Uterus ER
Estradiol		100	100	1		100	100	1
Estron		60	37	0.6		3	2	0.8
17 α -Estradiol		58	11	0.2		2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5		4	20	5
5-Andro-stenol		6	17	3		0.1	5	50
Genistein		5	36	7		0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2		1.3	24	18

5 *: zitiert aus : Kuiper et al., Endocrinology 1996, 138, 863-870

Transaktivierungstest für östrogene Agonisten und Antagonisten

5

Kultivierung der Zellen:

U-2 OS Zellen werden in *Dulbecco's Medium* (DMEM) ohne Phenolrot (Gibco BRL; #11880-028) + 5% foetalem Kälberserum (FKS) (Seromed; #S 0115) + 100 Units/ml Penicillin/ 100µg/ml Streptomycin (Seromed; #A 2213), 4mM L-Glutamin (Gibco BRL; #25030-024) (PSG) bei 37°C und 8,5% CO₂ kultiviert.

Zellen, die mindestens 24h in D-MEM mit 5% Aktivkohle-behandeltem FKS (CCS) + PSG gehalten wurden, werden mit PBS- *Dulbecco's* (Gibco BRL; #14190-094) gewaschen und trypsinisiert (Trypsin/EDTA (0,05/0,02%); Seromed; #L 2153). Die Resuspendierung der Zellen erfolgt in 10ml D-MEM + 5% CCS + PSG. Verdünnung von 8x10⁶ Zellen auf 80ml mit D-MEM + 5% CCS + PSG für acht 96 Well-Platten (Packard; CulturePlate-96, #6005180). Aussäen von 100µl Zellsuspension (1x10⁴ Zellen) pro Well. 6h nach Aussaat erfolgt die Transfektion.

20

Transfektion mittels FuGENE 6:

Das verwendete ERβα-Expressionsplasmid (HEGO) in E.coli DH5α (Fa. Invitrogen) amplifiziert. Das verwendete ERβ-Expressionsplasmid (ERβ0) wurde im Hause hergestellt und amplifiziert in E.coli DH5α. Es wurde wie im Falle des ERα das Expressionsplasmid pSG5 verwendet. Als Reporterplasmid wurde der Vektor pBL-LUC⁺ mit zwei Tandem-EREs (estrogen-responsive elements des Vitellogenin-Promoters) versehen und in E.coli (XL1-Blue; Fa. Stratagene) amplifiziert. Plasmid-DNA wird präpariert mittels des *NucleoBond Plasmid Maxi Kit* (CLONTECH; #K3003-2) und *FuGENE 6-Reagenz* (Boehringer Mannheim; #1 814 443). Diese werden zunächst separat in einem geeigneten Volumen DMEM verdünnt und inkubiert, bevor die Lösungen vereinigt und wiederum inkubiert werden.

Ansätze für 96-well-Platten:

	<u>1 Well</u>	<u>1 Platte</u>	<u>4 Platten</u>	<u>6 Platten</u>
5				
	DNA-Gemisch (A)	im 50ml-BlueMax (Falcon; #2070) -Röhrchen		
10	<u>pSG5-ERα/β FL (Heg0/ERβ0)</u> 750ng (Östrogenrezeptor- 100ng/ μ l Expressionsplasmid)	2ng	125ng (1,25 μ l) (5 μ l)	500ng (7,5 μ l)
15	<u>p(ERE)₂-luc⁺</u> 37,5 μ g (Luciferase- Reporterplasmid)		100ng (6,25 μ l) (25 μ l)	6,25 μ g (37,5 μ l) 1 μ g/ μ l
20	<u>Transfektionsreagenz (B):</u>	im 14ml-Polypropylenröhren (Falcon; #2059)		
	<u>DMEM o. Serum</u> (vorlegen)	9,7 μ l	606,25 μ l 2,425ml 3,6375ml	
25	<u>FuGENE 6</u> (direkt ins Medium) 0,3 μ l		18,75 μ l 75 μ l	112,5 μ l

Inkubation der Lösungen A und B für 5 min bei Raumtemperatur (RT).

Anschließend Lösung B zu Lösung A tropfenweise hinzufügen, mischen.

30 Inkubation von Lösung AB für 15 min bei RT.

Verdünnung des Transfektionsgemisches AB für 4 Platten mit 22,5ml D-MEM + 5% CCS + PSG. 100 μ l dieser Verdünnung werden pro Well auf die Zellen gegeben und über Nacht (16 - 18h) bei 8,5% CO₂ und 37°C inkubiert. Es werden pro Platte nur 60

35 Wells transfiziert; die äußeren Wells erhalten nur Medium.

Hormonbehandlung:

Für Dosis-Wirkungskurven werden in 96 Well-Platten (Costar; #3595), ausgehend von

5 in Dimethylsulfoxid (DMSO, Sigma; #D-2650) gelösten, 10^{-3} M Stammlösungen, Verdünnungsreihen für Referenz- und Testsubstanzen hergestellt. Die 10^{-3} M DMSO-Lösungen werden bei -20°C gelagert und müssen vor der Entnahme gut gelöst werden (15 min, 37°C).

Die Verdünnungsstufen sind so gewählt, daß die Endkonzentrationen auf der Testplatte

10 für Agonismus im Bereich von 10^{-7} - 10^{-12} M (für E₂: 10^{-8} - 10^{-13} M) liegen.

Alle Verdünnungsstufen enthalten somit 1% DMSO.

Nach der Transfektion wird das Transfektionsmedium durch 180µl D-MEM + 5% CCS +

PSG pro Well ersetzt.

15 Zum Test auf Antagonismus werden die Zellen zusätzlich mit E₂ (ZK 5018) behandelt. Anschließend werden 20µl der Substanzverdünnungen hinzugefügt. Die Negativkontrollen erhalten 20µl DMEM + 1% DMSO pro Well. Die finalen Testsubstanz-Konzentrationen betragen 3×10^{-11} M für ERα bzw. 3×10^{-10} M für ERβ. Als Referenzsubstanz wird das bekannte Antiöstrogen Fulvestrant (AstraZeneca) in den

20 gleichen Konzentrationen verwendet (Tabelle 2). Die Inkubation erfolgt über Nacht (16 - 18h) bei 8,5% CO₂ und 37°C.

Lyse der Zellen und Bestimmung der Luciferase-Aktivität:

25 Nach dem Absaugen des Mediums werden jeweils 30µl Lysis 1x Reagent (Promega; #E1531) auf die Zellen gegeben und für ½-1h bei RT unter starkem Schütteln (IKA-VIBRAX-VXR, 600rpm) inkubiert. Anschließend werden die Lysate mit 30µl Luciferase Substrat A (PharMingen; #556867) und 30µl Luciferase Substrat B (PharMingen; #556869) versetzt. Die Messung der

30 Luciferase-Aktivität erfolgt 30 s nach Zugabe von Substrat B im Cycle Mode des Luminometer (DYNATECH; ML3000). Die Auswertung der Meßdaten erfolgt mittels vom Gerätehersteller beigegebener Software (BioLinx). Die Darstellung der Ergebnisse als Dosis-Wirkungskurven für Agonismus und Antagonismus erfolgt im Sigma Plot-Programm mit Mittelwerten (n=3) und Standardabweichung. Eine Berechnung der EC₅₀, der Efficacy und des EMR-

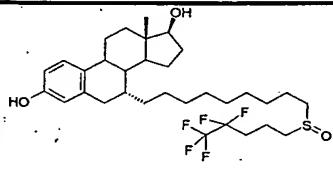
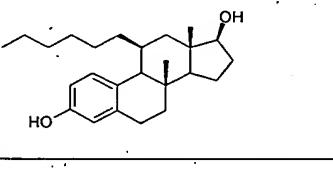
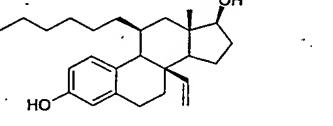
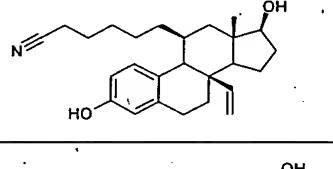
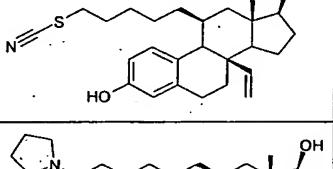
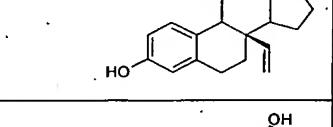
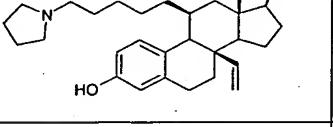
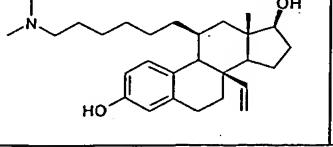
35 Wertes für den Agonismus, bzw. der IC₅₀ und der Efficacy für den Antagonismus ist mittels "MTS"-Software möglich (Tabelle 2).

Physikochemisches Profil:

Im Vergleich zu Verbindungen aus WO 01/77138 wird erfindungsgemäß eine Verbesserung des physikochemischen Profils, hinsichtlich des Verteilungskoeffizienten [logD (HPLC-Methode, pH: 7.0, 25°C)] und/ oder der Löslichkeit [Sw (Turbidimetry, pH 7,4 bei 25°C)], der erfindungsgemäßen Verbindungen erzielt (Tabelle 2).

Überraschenderweise konnte darüber hinaus auch die Potenz am ER β (EMR-Wert) und/ oder die Selektivität zugunsten des ER β gesteigert werden.

Tabelle 2

Verbindung	#	MW	EMR (EC_{50})[%]		Efficacy[%]		LogD	Sw [mg/l]
			ER α	ER β	ER α	ER β		
	Ref. ¹	606.78	100 (0.38nM)	100 (0.49nM)	100	100	5.31	< 1
	Ref. ²	370.57	0.3	3.1	80	98	---	---
	Ref. ²	382.58	0.5	18	63	93	5.7	< 1
	36	393.57	1.6	33	67	100	---	---
	35	425.63	0.7	33	93	95	---	---
	26b	451.69	12	52	66	93	4.24	37
	26a	437.66	7.9	56	85	100	---	---
	25b	425.66	17	137	88	99	4.18	62

Verbindung	#	MW	EMR (EC ₅₀)[%]		Efficacy[%]		LogD	Sw [mg/l]
			ER α	ER β	ER α	ER β		
	24b	411.63	8	60	85	99	---	---
	22b D1/2	566.59	1.6	29	90	100	---	---
	18b	534.58	1.6	19	85	100	4.7	3
	15b D1/2	466.58	0.3	44	76	100	---	---
	15a D1/2	452.55	1.9	33	79	100	---	---
	15a D2	452.55	0.6	84	86	100	3.60	11

¹Vergleichsverbindung: Fulvestrant

²WO 01/77138

5 Untersuchungsbeispiele zur kontrazeptiven Wirkung

Untersuchung der frühen Follikulogenese:

Immature weibliche Ratten werden von Tag 1 bis Tag 4 mit einer Kombination aus Cetrorelix und dem ER β -selektiven Östrogen 8 β -Vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

10 (25 mg/kg, s.c.) behandelt. Zusätzlich wird von Tag 1 bis Tag 4 Vehikel oder die Wirksubstanz in verschiedenen Dosierungen (1; 3; 10; 30 mg/kg, s.c.) appliziert. Die Autopsie der Tiere erfolgt am Tag 5. Das Ovar wird entnommen und makroskopisch, z.B. Organgewichte, und mikroskopisch, z.B. histologische Beurteilung der Follikel, sog. Follikelstaging, analysiert.

78

Untersuchung der späten Follikulogenese /Ovulation

Immature weibliche Ratten werden hypophysektomiert. Dieser Tag wird als Tag 0 definiert. Von Tag 1 - Tag 4 erfolgt Behandlung, subcutan oder/und oral, mit der Wirksubstanz in Kombination mit 17 β -Östradiol. Am Tag 5 erfolgt eine subkutane

5 Injektion mit PMSG (pregnant mare serum gonadotropin). Am Tag 7 wird hCG intraperitoneal zur Auslösung der Ovulation appliziert. Am Tag 8 wird das Ovar entnommen und makroskopisch (z.B. Ovargewichte) und/oder mikroskopisch (z.B. histologische Beurteilung der Follikel, sogenanntes Follikelstaging) analysiert. Die Tuben werden gespült und auf die Anwesenheit von Eizellen untersucht.

10

Untersuchung der Ovulation

Immature weibliche Ratten werden im Alter von 23 Tagen subkutan mit PMSG (pregnant mare serum gonadotropin) behandelt (Tag 1). Am selben Tag, sowie 24 und 48 Stunden später erhalten die Tiere die Wirksubstanz subkutan oder oral appliziert. 54

15 Stunden nach der PMSG Injektion erhalten die Tiere zur Auslösung der Ovulation eine intraperitoneale Injektion von hCG. Autopsie erfolgt 16 Stunden nach der hCG-Gabe. Die Tuben werden gespült und auf die Anwesenheit von Eizellen hin untersucht.

20 Eine andere Möglichkeit, die dissozierte Estrogenwirkung der erfindungsgemäßen Substanzen *in vivo* nachzuweisen, besteht darin, nach Einmalapplikation der Substanzen bei Ratten Effekte auf die Expression von 5HT2a-Rezeptor- und Serotonintransporter-Protein- und mRNA-Level in ER β -reichen Gehirnarealen zuvermessen. Vergleichend zum Effekt auf Serotoninrezeptor- und Transporterexpression wird der Effekt auf die LH-Sekretion gemessen. Substanzen mit höherer Bindung an den Rattenprosta- verglichen mit dem Rattenuterusestrogenrezeptor sind potenter hinsichtlich Erhöhung der Expression von Serotoninrezeptor- und transporter, im Vergleich zu ihrem positiven Effekt auf die LH-Ausschüttung. Die Dichte von Serotoninrezeptor und -Transporter wird an 30 Gehirnschnitten mittels radioaktiver Liganden, die entsprechende mRNA mittels *in situ* Hybridisierung bestimmt. Die Methode ist in der Literatur beschrieben: G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383:306; B. E.H. Sumner et al. 1999 Molecular Brain Research, in press.

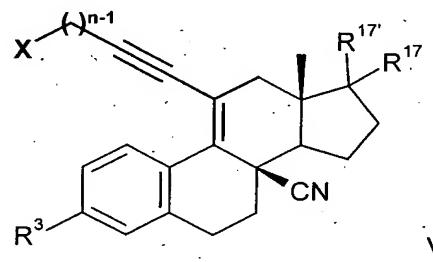
2

26

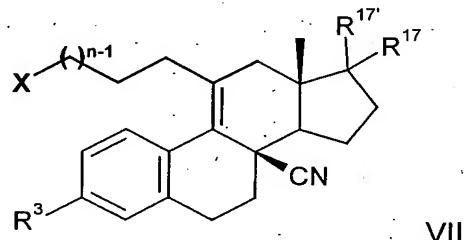
Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen Verbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft auch die Zwischenprodukte der allgemeinen

5 Formel VI

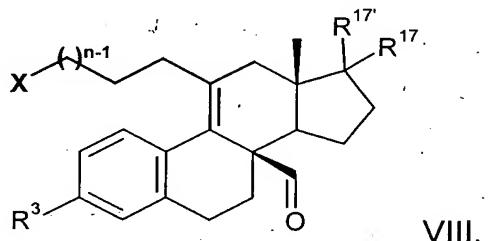


Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VII



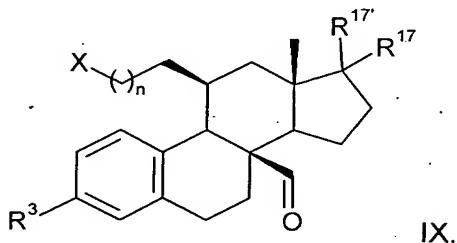
10

Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VIII



15

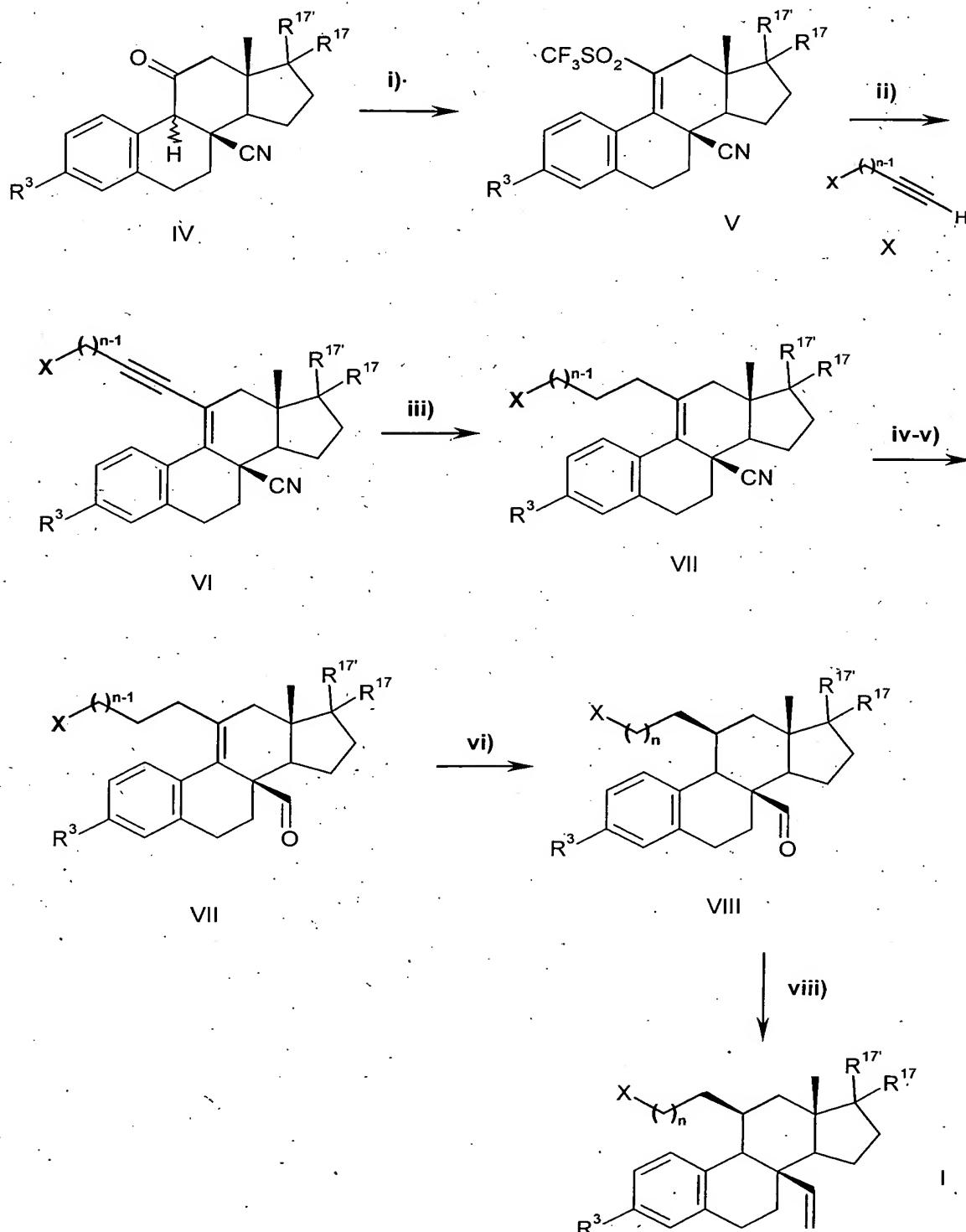
sowie Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IX



worin die Reste X, R³, R¹⁷, R^{17'} und n die gleiche Bedeutung haben wie in der

20 allgemeinen Formel I.

Verbindungen der allgemeinen Formeln IV bis X finden als Zwischenprodukte in dem Herstellungsverfahren zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I Verwendung:



31

- i) Trifluormethansulfonsäureanhydrid/ Pyridin
- ii) Verbindung der allgemeinen Formel IX, Palladium(II)-acetat/ Triphenylphosphin/
- 5 Kupfer(I)-iodid/ Piperidin/ 50°C
- iii) Palladium/Magnesiumcarbonat (10%)/ 1bar Wasserstoff/ Tetrahydrofuran/ Methanol
- iv) Diisobutylaluminiumhydrid/ Toluol/ 0°C
- v) Schutzgruppenmanipulation
- vi) a) Schutzgruppenmanipulation,
- 10 b) Pd/C (10%)/ 100bar Wasserstoff/ Tetrahydrofuran/ Methanol
- vii) Wittig-Olefinierung mit $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}$

Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind dem Fachmann nach WO 01/77139 zugänglich, die Zwischenstufe der allgemeinen Formel V ist aus PCT/EP/02/11533 15 ebenfalls bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft des weiteren auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie jeweils Verfahren zur Herstellung der einzelnen Zwischenstufen VI bis IX.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich wie in den Beispielen beschrieben hergestellt. Durch analoge Vorgehensweise unter Verwendung homologer Reagenzien zu den in den Beispielen beschriebenen Reagenzien lassen sich die weiteren Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten.

25 Veretherung und/oder Veresterung freier Hydroxygruppen erfolgt nach dem Fachmann gängigen Methoden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können am Kohlenstoffatom 17 als α,β -Stéreoisomere vorliegen. Bei der Herstellung der Verbindungen gemäß den 30 beschriebenen Verfahren fallen die Verbindungen meist als Gemische der entsprechenden α,β -Isomeren an. Die Gemische lassen sich beispielsweise durch chromatographische Verfahren trennen.

35 Gemäß der allgemeinen Formel I mögliche Substituenten können bereits in der endgültigen Form oder in Form eines Vorläufers schon im Ausgangsprodukt, einem bereits dem gewünschten Endprodukt entsprechend substituierten Estron, vorhanden sein.

17-Substituenten werden, ebenfalls nach bekannten Verfahren, durch nukleophile Addition des gewünschten Substituenten oder eines reaktiven Vorläufers davon, eingeführt und gegebenenfalls weiter aufgebaut.

5 Die erfindungsgemäßen Estratrien-Carbonsäureester werden in Analogie zu ebenfalls bekannten Verfahren aus den entsprechenden Hydroxysteroiden hergestellt (siehe z.B. Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthesen, Patente, Anwendungen; A. Kleemann, J. Engel, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1978. Arzneimittel, Fortschritte 1972 bis 1985; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel, VCH 1987, S. 773-814).

10

Die erfindungsgemäßen Estratrien-Sulfamate sind in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden Hydroxy-Steroiden durch Veresterung mit Sulfamoylchloriden in Gegenwart einer Base zugänglich (Z. Chem. 1975, 15, 270-272; Steroids 1996, 61, 710 - 717).

15

Nachfolgende Acylierung der Sulfamidgruppe führt zu den erfindungsgemäßen (N-Acyl)sulfamaten, für die bereits im Falle der Abwesenheit eines 8-Substituenten pharmakokinetische Vorteile nachgewiesen wurden (vgl. WO 97/14712).

20

Die regioselektive Veresterung von polyhydroxylierten Steroiden mit N-substituierten und N-unsubstituierten Sulfamoylchloriden erfolgt nach partiellem Schutz derjenigen Hydroxylgruppen, die unverestert bleiben sollen. Als Schutzgruppen mit hierfür geeigneter selektiver Reaktivität haben sich Silylether erwiesen, da diese unter den Bedingungen der Sulfamatbildung stabil sind und die Sulfamatgruppe intakt bleibt, wenn die Silylether zur Regenerierung der restlichen im Molekül noch enthaltenen Hydroxylgruppe(n) wieder abgespalten werden (Steroids 1996, 61, 710 – 717).

25

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Sulfamate mit einer oder mehreren zusätzlichen Hydroxylgruppen im Molekül ist auch dadurch möglich, daß man von geeigneten Hydroxy-Steroidketonen ausgeht. Zunächst werden, je nach Zielstellung, eine oder mehrere vorhandene Hydroxylgruppen einer Sulfamoylierung unterworfen.

30

Dann können die Sulfamatgruppen gegebenenfalls mit einem gewünschten Acylchlorid in Gegenwart einer Base in die betreffenden /N-Acyl)sulfamate überführt werden. Die nunmehr vorliegenden Oxosulfamate oder Oxo-(N-acyl)sulfamate werden durch Reduktion in die entsprechenden Hydroxysulfamate bzw. Hydroxy-(N-acyl)sulfamate umgewandelt (Steroids 1996, 61, 710 – 717). Als geeignete Reduktionsmittel kommen

35

Natriumborhydrid und der Boran-Dimethylsulfid-Komplex in Frage.

Substituenten gemäß der allgemeinen Formel I können aber auch auf der Stufe der bereits in 8-Stellung substituierten Estratriene eingeführt werden. Dies kann

insbesondere bei Mehrfachsubstitution der gewünschten Endverbindung sinnvoll bzw. erforderlich sein.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung.

5

Als Ausgangsmaterial für derartige Synthesen dienen 11-Keto-estratetraenderivate (US 3491089, Tetrahedron Letters, 1967, 37, 3603.), welche bei der Umsetzung mit Diethyl-

aluminiumcyanid stereoselektiv in Position 8β substituiert werden. Die Synthese von Verbindung (1) ist beschrieben (WO 01/77139). Durch Überführung in ein Δ -9,11-

10 Enoltriflat und anschließende Sonogashira-Kupplung gelangt man zu 8β -substituierten 11-Alkyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenen. Die 8β -Cyanogruppierung lässt sich dann in den 8β -Aldehyd überführen. Eine Funktionalisierung (z.B. durch Wittig-Reaktionen), nach erfolgter Hydrierung der C(9)-C(11)-Doppelbindung, führt zu den erfindungsgemäßen $8\beta,11\beta$ -disubstituierten Steroiden (Schema 1).

Die bei dieser Sequenz zunächst erhaltenen 8β -substituierten 11-Alkyl-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraene lassen sich, wie auch die 8β -substituierten 11 β -Alkyl-estra-1,3,5(10)-triene nach dem Fachmann bekannten Methoden weiter zu vielfältigen
5 Substitutionsmustern am Steroid umsetzen.

Häufig verwendete Abkürzungen:

THP = Tetrahydropyran-2-yl;
10 Me = Methyl;
Bn = Benzyl;
Tf = Trifluormethansulfonyl;
TBS = tertButyldimethylsilyl;
TMS = Trimethylsilyl;
15 Äquiv. = Äquivalente

Synthese von 5-Benzylxypent-1-in

Zu einer Suspension von 17.4 g Natriumhydrid (55%) in 200 ml DMF werden bei 0°C 15 ml 4-Pentin-1-ol getropft und es wird für 1 Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend werden bei dieser Temperatur 30 ml Benzylbromid zugetropft und es wird für weitere 2 Stunden bei 0°C gerührt. Anschließend wird die Reaktion vorsichtig mit 1N Salzsäure neutralisiert. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Diethylether und Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird im Ölpumpenvakuum destilliert und man erhält 22.7 g 5-Benzylxypent-1-in als farbloses Öl.

Synthese des Aldehyds 9a (Schema 1)

15

3-Methoxy-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-11-trifluormethansulfonyloxy-estra-1,3,5(10),9,(11)-tetraen-8-carbonitril (2)

Zu einer Lösung von 20 g des Ketons 1 in 490 ml Pyridin werden bei 0°C 16 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid getropft und es wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Pyridin wird mit Toluol als Co-Solvans abdestilliert, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit 1N Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Cyclohexan/Essigester) und ergibt 18.12 g Triflat 2 als hellgelben Schaum, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird.

11-[5-(Benzylxyloxy)-pent-1-nyl]-3-methoxy-17β-(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbonitril (3)

30

Zu einer Lösung von 18.1 g Triflat 2 in 170 ml Piperidin werden nacheinander 0.75 g Palladium(II)-acetat (47%), 1.8 g Triphenylphosphin und 1.28 g Kupfer(I)-iodid gegeben und anschließend eine Lösung von 11.66 g 5-Benzylxypent-1-in in 50 ml Piperidin zugetropft. Die Reaktionslösung wird auf 50°C erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Diethylether/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1N Salzsäure neutralisiert, mit ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 15.26 g Alkin 3 als hellbraunen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 565, prakt.: 566 ($M+H^+$)].

5 **11-[5-(Benzylxy)-penty]-3-methoxy-17 β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbonitril (4)**

Eine Lösung von 15.26 g Alkin 3 in 300 ml Tetrahydrofuran/Methanol (3:1) wird mit 2.7 g Palladium (10% auf Magnesiumcarbonat) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeengt. Es werden 15.4 g eines farblosen Schaumes 4 erhalten, der ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird (GC-MS: m/z theor.: 569, prakt.: 569).

15 **11-[5-(Benzylxy)penty]-17 β -hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbaldehyd (5)**

Zu einer Lösung von 15.4 g Nitril 4 in 280 ml Toluol wird bei -10°C eine Lösung aus 28 ml Diisobutylaluminiumhydrid in 83 ml Toluol zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis 20 zur vollständigen Umsetzung bei 0°C gerührt, nacheinander mit 460 ml Toluol, 92 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 9 ml 2-Propanol versetzt und für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das Filtrat eingeengt. Der so erhaltene farblose Schaum wird in 280 ml Ethanol/Wasser (5:1) gelöst, 28.75 g p-Toluolsulfonsäure werden zugesetzt, die Reaktionslösung auf 25 60°C erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird ein Großteil des Ethanol am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit Essigester verdünnt, mit Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 12.49 g Aldehyd 30 5 als hellbraune zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 488, prakt.: 488).

11-[5-(Benzylxy)penty]-17 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-8-carbaldehyd (6)

35 Zu einer Lösung von 12.49 g Alkohol 5 in 160 ml N,N-Dimethylformamid werden bei 0°C nacheinander 4.46 g Imidazol und 9.66 g tertButyldimethylsilylchlorid gegeben und bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird die wässrige Phase mit Wasser versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 14.36 g Silylether **6** gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 602; prakt.: 602).

5

17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-11 β -(5-hydroxypentyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-8-carbaldehyd (7)

Eine Lösung von 14.36 g Tetraen **6** in 400 ml Tetrahydrofuran/Methanol (3:1) wird mit

10 2.8 g Palladium (10% auf Kohle) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (100 bar) für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Diese Umsetzung wird zweimal wiederholt. Zur Aufarbeitung wird über Celite filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 8.25 g **7** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 514, prakt.: 514).

15

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Wittig Olefinierung von Estratrien-8-carbaldehyden

Eine Suspension aus Natriumhydrid (80%, 15 Äquiv.) in Dimethylsulfoxid (0.5 ml/mmol)

20 werden für 1 Stunde auf 70°C erwärmt. Anschließend wird bei Raumtemperatur eine Lösung des entsprechenden Alkytriphenylphosphoniumbromids (15 Äquiv.) in Dimethylsulfoxid (2 ml/mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung verfärbt sich gelbgrün und wird für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

25 Eine Lösung des entsprechenden 8-Carbaldehydes in Dimethylsulfoxid (5 ml/mmol) wird bei Raumtemperatur zur Lösung des Ylids getropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei 40°C gerührt, auf 0°C gekühlt und mit Wasser versetzt. Anschließend wird mehrmals mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Olefine.

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -(5-hydroxypentyl)-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (8)

35 4 g Aldehyd **7** ergeben in der Umsetzung mit Methyltriphenylphosphoniumbromid analog der allgemeinen Olefinierungsvorschrift 3.62 g Olefin **8** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 512, prakt.: 512).

78

5-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeraldehyd (9a)

1.24 g Pyridiniumchlorochromat werden in 9 ml Dichlormethan vorgelegt, eine Lösung
 5 von 1.5 g Alkohol **8** in 15 ml Dichlormethan zugetropft und anschließend 940 mg Celite
 zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur bis zur vollständigen
 Umsetzung gerührt, am Rotationsverdampfer eingeengt, anschließend in Diethylether
 aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Dies ergibt 1.41 g Aldehyd **9a** als hellgelbe,
 zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 510, prakt.: 510), der ohne weitere Reinigung in den
 10 nachfolgenden Umsetzung verwendet wird.

Synthese des Aldehyds **9b** (Schema 2)

11 β -(5-Brompentyl)-17 β -tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-8-vinyl-estra-

1,3,5(10)-trien (10)

Zu einer Lösung von 2.11 g Alkohol **8** in 41 ml Dichlormethan werden nacheinander
 1.62 g Triphenylphosphin und 420 mg Imidazol gegeben. Die Lösung wird auf 0°C
 gekühlt und 2.05 g Tetrabrommethan werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird
 20 auf Raumtemperatur erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur
 Aufarbeitung wird mit Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit Wasser und
 ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat trocknet und eingeengt.
 Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 2.3 g Bromid **10**
 als farblose zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 574, prakt.: 574).

25

6-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronitril (11)

Zu einer Lösung von 2.3 g Bromid **10** in 20 ml N,N-Dimethylformamid werden 295 mg
 30 Natriumcyanid und eine katalytische Menge Natriumiodid gegeben. Das
 Reaktionsgemisch wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt.
 Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit Wasser und
 ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
 eingeengt. Dies ergibt 1.97 g Cyanid **11** als farblosen Schaum, der ohne weitere
 35 Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird (GC-MS: m/z theor.: 521, prakt.: 521).

ZG

6-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronaldehyd (9b)

5 Zu einer Lösung von 1.16 g Cyanid **11** in 23 ml Toluol wird bei -10°C eine Lösung aus 1 ml Diisobutylaluminiumhydrid in 1 ml Toluol zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei -10°C gerührt, nacheinander mit 17 ml Toluol, 6 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 0.7 ml 2-Propanol versetzt und für mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das
10 Filtrat eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 1.13 g Aldehyd **9b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 524, prakt.: 524).

Synthese des Bromids **13 (Schema 2)**

15 **17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -(6-hydroxyhexyl)-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (12)**

Zu einer Lösung von 1.95 g Aldehyd **9b** in 37 ml Tetrahydrofuran/ Methanol (1:1) werden bei 0°C 282 mg Natriumborhydrid gegeben. Die Reaktionslösung wird bis zur
20 vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit 1N Salzsäure, Wasser, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 1.06 g Alkohol **12** als farblose zähe Masse (GC-MS:
25 m/z theor.: 526, prakt.: 526).

11 β -(6-Bromhexyl)-17 β -tert.-butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (13)

30 Die Umsetzung von 930 mg Alkohol **12** erfolgt in analoger Weise zur Versuchsvorschrift für die Überführung von Alkohol **8** in Bromid **10**. Auf diese Weise werden 975 mg Bromid **13** als farbloses zähes Öl erhalten (GC-MS: m/z theor.: 588, prakt.: 588).

Beispiel 1

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung der Aldehyde 9a-b mit (Perfluoralkyl)-trimethylsilanen und anschließende Spaltung des Trimethylsilylethers mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (Schemata 3-4)

Zu einer Lösung der entsprechenden Carbonylverbindung (1 Äquiv.) in Tetrahydrofuran
 10 (2 ml/mmol) wird eine katalytische Menge Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat gegeben, die Lösung auf -20°C gekühlt und das (Perfluoralkyl)-trimethylsilan (15 Äquiv.) zugetropft. Das Kältebad wird entfernt und die Reaktionslösung bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der so erhaltene Trimethylsilylether erweist sich bei nachfolgender säulenchromatographischer Reinigung teilweise als instabil und wird im Gemisch mit seinem korrespondierenden Alkohol umgesetzt. Dazu wird das Gemisch in Tetrahydrofuran (10ml/mmol) gelöst, bei Raumtemperatur mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (1.5 Äquiv.) versetzt und bis
 15 zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Perfluoralkyl-substituierten Alkohole als farblose Schäume.

25

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (14a)

900 mg Aldehyd **9a** ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog
 30 Vorschrift 1.1 804 mg Alkohol **14a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 580, prakt.: 580) und Gemisch seiner Diastereomeren.

41

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur gleichzeitigen Spaltung von tert-
Butyldimethylsilyl- und Methylether mittels Bortrichlorid/
Tetrabutylammoniumiodid (Schemata 2-6)**

5

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung des entsprechenden Steroids und Tetrabutylammoniumiodid (1Äquiv. je zu spaltenden Ether, ein zusätzliches Äquiv. für jede basische Gruppierung) in Dichlormethan (5 ml/mmol) wird eine entsprechende Menge Bortrichlorid (1.5 Äquiv. je zu spaltenden Ether, ein zusätzliches Äquiv. für jede basische Gruppierung) getropft. Die Reaktionslösung wird langsam auf 0°C erwärmt und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz mit Eiswasser versetzt und für ca. 30 Minuten nachgerührt, anschließend mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt und ergibt die entsprechenden Estradiole.

**11β-[(R/S)-6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol
(15a D1/2)**

20

100 mg Steroid **14a** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 78 mg einer leicht gelben zähen Masse die sich als 3-Methylether herausstellte. Daraufhin wird der 3-Methylether in 2.7 ml Toluol gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und 0.5 ml Diisobutylaluminiumhydrid zugetropft. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung auf 0°C gekühlt und nacheinander Ethanol (1 ml), Ethanol/ Wasser (1:1, 2 ml), halbconz. Salzsäure (2 ml) zugetropft. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Diethylether/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt 62 mg Estratrienol **15a** als farblose zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 452, prakt.: 452) und Gemisch seiner Diastereomeren. Diastereomerentrennung erfolgt mittels präparativer HPLC und ergibt jeweils 16 mg der beiden Diastereomere **15a D1** ($[\alpha]_D = 66^\circ$, Chloroform) und **15a D2** ($[\alpha]_D = 33^\circ$, Chloroform).

Beispiel 2

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (14b)

500 mg Aldehyd **9b** ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 292 mg Alkohol **14b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 594, prakt.: 594) und Gemisch seiner Diastereomeren.

10

11 β -[(R/S)-7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (15b D1/2)

90 mg Steroid **14b** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 78 mg Estratrienol

15 **15b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 466, prakt.: 466) und Gemisch seiner Diastereomeren.

Beispiel 3

20 **Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Oxidation der Trifluormethyl-substituierten Alkohole (Schema 3)**

Zu einer Suspension aus Dess-Martin-Periodinan (6 Äquiv.) in Dichlormethan (5 ml/mmol) wird bei Raumtemperatur eine Lösung des entsprechenden Alkohols

25 (1 Äquiv.) in Dichlormethan (15 ml/mmol) zugetropft und bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und ca. 30 min nachgerührt. Die Phasentrennung erfolgt zwischen Diethylether/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-, ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Ketone.

6-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]-1,1,1-trifluorhexan-2-on (16a)

5 312 mg Alkohol **14a** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 3.1 252 mg Keton **16a** als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 578, prakt.: 578).

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-trifluormethyl-5-(trimethylsilyloxy)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (17a)

10 200 mg Alkohol **16a** ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 200 mg den säulenchromatographisch stabilen Trimethylsilylether **17a** als hellgelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 720, prakt.: 720). Dieser wird, ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der
15 nächsten Stufe verwendet.

11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18a)

20 200 mg Steroid **17a** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 19.4 mg Estratrienol **18a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 520, prakt.: 520) zusammen mit 46 mg des als Nebenprodukt anfallenden unumgesetzten Trimethylsilythers, der mittels Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Tetrahydrofuran (vgl. Vorschrift 1.1/ Trimethylsilyletherspaltung) in Verbindung **18a** (33 mg) überführt wird.
25

Beispiel 4

7-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]-1,1,1-trifluorheptan-2-on (16b)

182 mg Alkohol **14b** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 3.1 131 mg Keton **16b** als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 592, prakt.: 592).

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-trifluormethyl-6-(trimethylsilyloxy)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (17b)

5 131 mg Alkohol **16b** ergeben in der Umsetzung mit (Trifluormethyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 162 mg Trimethylsilylether **17b** als gelbe zähe Masse (GC-MS: m/z theor.: 734, prakt.: 734). Dieser wird, ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.

10 **11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (18b)**

15 161 mg Steroid **17b** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 57 mg des unumgesetzten Trimethylsilyethers. 37 mg des Trimethylsilyethers ergeben in der Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat in Tetrahydrofuran (vgl. Vorschrift 1.1/ Trimethylsilyletherspaltung) 20 mg Estratrieniol **18b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 534, prakt.: 534).

Beispiel 5

20

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung der Aldehyde 9a-b mit Pentafluorethyllithium (Schema 4)

25 Zu einer 1M Lösung von Pentafluorethyliodid (10 Äquiv. In Bezug auf Carbonylverbindung) in Tetrahydrofuran wird bei -78°C nButyllithium (1.6M in Hexan, 1 Äquiv.) zugetropft und die Lösung bei -78°C für 1 Stunde gerührt. Anschließend wird bei dieser Temperatur eine Lösung der entsprechenden Carbonylverbindung in Tetrahydrofuran (5 ml/mmol) zugetropft. Die Reaktionslösung wird langsam erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung mit ges. Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/ Essigester) ergibt die entsprechenden Pentafluorethyl-substituierten Alkohole.

30

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (19a)

5 55 mg Aldehyd **9a** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 5.1 61 mg Alkohol **19a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 630, prakt.: 630) und Gemisch seiner Diastereomeren.

11 β -[(R/S)-7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (20a D1/2)

10 60 mg Steroid **19a** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 26 mg Estratrieniol **20a D1/2** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 502, prakt.: 502) und Gemisch seiner Diastereomeren.

15

Beispiel 6

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-3-methoxy-11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (19b)

20

45 mg Aldehyd **9b** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 5.1 47 mg Alkohol **19b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 644, prakt.: 644) und Gemisch seiner Diastereomeren.

25

11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (20b D1/2)

30

45 mg Steroid **19b** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 16 mg Estratrieniol **20b D1/2** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 516, prakt.: 516) und Gemisch seiner Diastereomeren.

46

Beispiel 7

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7,6,6-heptafluor-5-

5 **trimethylsilyloxyoctyl]-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (21a)**

60 mg Aldehyd **9a** ergeben in der Umsetzung mit (Heptafluorpropyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 81 mg des stabilen Trimethylsilylethers **21a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 752, prakt.: 752) und Gemisch seiner Diastereomeren. Dieser wird, 10 ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.

11 β -[(R/S)-8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (22a D1/2)

15

80 mg Steroid **21a** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 27 mg Estratrieniol **22a D1/2** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 552, prakt.: 552) und Gemisch seiner Diastereomeren.

20 Beispiel 8

17 β -tert.-Butyldimethylsilyloxy-11 β -[(R/S)-9,9,9,8,8,7,7-heptafluor-6-trimethylsilyloxynonyl]-3-methoxy-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien (21b)

25

70 mg Aldehyd **9b** ergeben in der Umsetzung mit (Heptafluorpropyl)-trimethylsilan analog Vorschrift 1.1 94 mg des stabilen Trimethylsilylethers **21b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 766, prakt.: 766) und Gemisch seiner Diastereomeren. Dieser wird, ohne die Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat durchzuführen, in der nächsten Stufe verwendet.

30

11 β -[(R/S)-9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (22b D1/2)

35

94 mg Steroid **21b** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 41 mg Estratrieniol **22b D1/2** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 566, prakt.: 566) und Gemisch seiner Diastereomeren.

Beispiel 9

11 β -(5-Brompentyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (23a)

5

1.55 g Steroid **10** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 836 mg Estratrienol **23a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 446, prakt.: 446).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung einer Aminogruppierung (Schema 5)

Eine entsprechende Menge Bromid wird in N,N-Dimethylformamid (5 ml/mmol) gelöst, mit einem Überschuss des entsprechenden Amins versetzt und bei Raumtemperatur (gegebenenfalls bei 40°C) bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die

15 Phasentrennung erfolgt zwischen Essigester/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Essigester/Methanol-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Amine.

20

11 β -[5-(Methylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (24a)

258 mg Bromid **23a** ergeben in der Umsetzung mit Methylamin (40% in Wasser, 2 ml/mmol) analog Vorschrift 9.2 161 mg Amin **24a** als farblosen Feststoff (GC-MS: m/z theor.: 397, prakt.: 397).

Beispiel 10

11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (25a)

30

30 mg Bromid **23a** ergeben in der Umsetzung mit Dimethylamin (2M in Tetrahydrofuran, 10 Äquivalente) analog Vorschrift 9.2 12 mg Amin **25a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 411, prakt.: 411).

Beispiel 11**11 β -[5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (26a)**

5

30 mg Bromid **23a** ergeben in der Umsetzung mit Pyrrolidin (10 Äquivalente) analog Vorschrift 9.2 23 mg Amin **26a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 437, prakt.: 437).

10 **Beispiel 12****11 β -[5-(1-Piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (27a)**

15 50 mg Bromid **23a** ergeben in der Umsetzung mit Piperidin (10 Äquivalente) analog Vorschrift 9.2 41 mg Amin **27a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 451, prakt.: 451).

Beispiel 13**20 11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (28a)**

30 mg Bromid **23a** ergeben in der Umsetzung mit Morpholin (10 Äquivalente) analog Vorschrift 9.2 10 mg Amin **28a** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 453, prakt.: 453).

Beispiel 14

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Einführung einer polyfluorierten Alkylkette in die Amine 24a-b (Schema 5)

Eine entsprechende Menge Amin wird in N,N-Dimethylformamid (5 ml/mmol) gelöst, eine Lösung des entsprechenden Tosylats (1.5 Äquivalente) in N,N-Dimethylformamid (5 ml/mmol) zugetropft und 20 Äquivalente Natriumcarbonat zugegeben. Anschließend

10 wird das Reaktionsgemisch für 8 Stunden bei 40°C gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Essigester/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Chloroform/Methanol-Gemisch als Eluente und ergibt neben unumgesetzten Startmaterial die entsprechenden tertiären Amine.

15

11 β -{5-[Methyl(8,8,9,9,9-pentafluoronyl)amino]pentyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (29a)

20 32 mg Amin **24a** ergeben in der Umsetzung mit 8,8,9,9,9-Pentafluoronyltosylat analog Vorschrift 14.1 16 mg Amin **29a** als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 613, prakt.: 613).

25 Beispiel 15

11 β -{5-[(7,7,8,8,9,9,9-Heptafluoronyl)methylamino]pentyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30a)

30 31 mg Amin **23a** ergeben in der Umsetzung mit 7,7,8,8,9,9,9-Heptafluoronyltosylat analog Vorschrift 14.1 22 mg Amin **30a** als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 649, prakt.: 649).

Beispiel 16

Allgemeine Vorschrift zur Acylierung der Amine 24a-b (Schema 5)

5

Eine entsprechende Menge Amin wird in Ethanol (5 ml/mmol) gelöst, eine Lösung des N-Succinimidesters der entsprechenden Carbonsäure (2 Äquivalente) in Ethanol (5 ml/mmol) zugetropft und 4 Äquivalente Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Essigester/ Wasser und die wässrige Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Cyclohexan/Essigester-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Amide.

15

11 β -{5-[Methyl(octanoyl)amino]pentyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (31a)

9 mg Amin **24a** ergeben in der Umsetzung mit Octansäure-N-succinimidylester analog Vorschrift 16.1 10 mg Amin **31a** als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 523, prakt.: 523).

Beispiel 17

11 β -(6-Chlorhexyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (23b)

25

975 mg Steroid **13** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 424 mg **23b** eines farblosen Schaumes, der neben der Chlorverbindung (GC-MS: 81%, m/z theor.: 417, prakt.: 417) die entsprechende Bromverbindung (GC-MS: 17%, m/z theor.: 461, prakt.: 461) enthält.

30

11 β -[6-(Methylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (24b)

155 mg Produktgemisch **23b** ergeben in der Umsetzung mit Methylamin (40% in Wasser, 3 ml/mmol) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 9.2 152 mg

35 Amin **24b** als farblosen Feststoff (GC-MS: m/z theor.: 411, prakt.: 411).

Beispiel 18**11 β -[6-(Dimethylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (25b)**

5

33 mg Gemisch **23b** ergeben in der Umsetzung mit Dimethylamin (2M in Tetrahydrofuran, 10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 9.2 30 mg Amin **25b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 425, prakt.: 425).

10 **Beispiel 19****11 β -[6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (26b)**

15 32 mg Gemisch **23b** ergeben in der Umsetzung mit Pyrrolidin (10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 9.2 33 mg Amin **26b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 451, prakt.: 451).

Beispiel 2020 **11 β -[6-(1-Piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (27b)**

34 mg Gemisch **23b** ergeben in der Umsetzung mit Piperidin (10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 9.2 40 mg Amin **27b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 465, prakt.: 465).

25

Beispiel 21**11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (28b)**

30 32 mg Gemisch **23b** ergeben in der Umsetzung mit Morpholin (10 Äquivalente) unter Zusatz von Natriumcarbonat analog Vorschrift 9.2 32 mg Amin **28b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 467, prakt.: 467).

Beispiel 22

5 **11 β -{6-[Methyl(8,8,9,9,9-pentafluoronyl)amino]hexyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (29b)**

10 39 mg Amin **24b** ergeben in der Umsetzung mit 8,8,9,9,9-Pentafluoronyltosylat analog Vorschrift 14.1 22 mg Amin **29b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 627, prakt.: 627).

Beispiel 23

15 **11 β -{6-[(7,7,8,8,9,9,9-Heptafluoronyl)methylamino]hexyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (30b)**

20 39 mg Amin **24b** ergeben in der Umsetzung mit 7,7,8,8,9,9,9-Heptafluoronyltosylat analog Vorschrift 14.1 21 mg Amin **30b** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 663, prakt.: 663).

Beispiel 24

25 **11 β -{6-[Methyl(octanoyl)amino]hexyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (31b)**

20 10 mg Amin **24b** ergeben in der Umsetzung mit Octansäure-N-succinimidylester analog Vorschrift 16.1 10 mg Amin **31b** als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 537, prakt.: 537).

Beispiel 25

Allgemeine Vorschrift zur Oxidation der Aldehyde 9a-b (Schema 6)

5

Eine entsprechende Menge Aldehyd wird in tertButanol (5 ml/mmol) gelöst. Nacheinander werden 2-Methylbut-2-en (1 ml/mmol) sowie eine Lösung aus Natriumchlorit (1.1 Äquiv.) und Natriumdihydrogenphosphat Dihydrat (1.1 Äquiv.) in Wasser (1 ml/mmol) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Diethylether/ Wasser, die wässrige Phase wird mit 5% Salzsäure auf pH~ 2 eingestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Cyclohexan/Essigester-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Carbonsäuren.

5-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeriansäure (32a)

20

195 mg Aldehyd 9a ergibt in der Umsetzung analog Vorschrift 25.1 136 mg Carbonsäure 32a als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 526, prakt.: 526).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Überführung der Carbonsäuren 32a-b in die Amide 33a-b (Schema 6)

25

Eine entsprechende Menge Carbonsäure wird in Dichlormethan (10 ml/mmol) gelöst und auf -10°C gekühlt. Nacheinander werden N-Methylmorpholin (4 Äquiv.), Isobutylchloroformiat (4 Äquiv.) und nach weiteren 30 Minuten nButylmethylamin (6 Äquiv.) zugetropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung zwischen Dichlormethan/ ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt an Kieselgel mit einem Cyclohexan/Essigester-Gemisch als Eluenten und ergibt die entsprechenden Amide.

N-nButyl-N-methyl-5-[17 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeramid (33a)

5 130 mg Carbonsäure **32a** ergibt in der Umsetzung analog Vorschrift 25.2 81 mg Amid **33a** als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 595, prakt.: 596 ($M+H$) $^+$].

N-nButyl-N-methyl-5-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]valeramid (34a)

10 80 mg Amid **33a** ergibt in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 31 mg Estratrienol **34a** als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 467, prakt.: 468 ($M+H$) $^+$].

Beispiel 26

15 **6-[17 β -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronsäure (32b)**

20 150 mg Aldehyd **9b** ergibt in der Umsetzung analog Vorschrift 25.1 108 mg Carbonsäure **32b** als farblose Kristalle (GC-MS: m/z theor.: 540, prakt.: 540).

N-nButyl-N-methyl-6-[17 β -(tert-butyldimethylsilyloxy)-3-methoxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronamid (33b)

25 105 mg Carbonsäure **32b** ergibt in der Umsetzung analog Vorschrift 25.2 63 mg Amid **33b** als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 609, prakt.: 610 ($M+H$) $^+$].

N-nButyl-N-methyl-6-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronamid (34b)

30 60 mg Amid **33b** ergibt in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 28 mg Estratrienol **34b** als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 481, prakt.: 482 ($M+H$) $^+$].

Beispiel 27**11 β -(5-Thiocyanatopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (35) (Schema 5)**

5

Zu einer Lösung von 13 mg Bromid **24a** in 0.3 ml N,N-Dimethylformamid werden nacheinander 8.4 mg Kaliumrhodanid und 32 mg Tetrabutylammoniumiodid gegeben und die Reaktionslösung anschließend bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Zur Aufarbeitung erfolgt eine Phasentrennung mittels Essigester/ Wasser und die wässrige

10 Phase wird mehrmals mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und ges. Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Cyclohexan/Essigester) gereinigt und ergibt 9 mg Rhodanid **35** als farblosen Schaum [LC-MS: m/z theor.: 425, prakt.: 426 ($M+H$) $^+$].

15

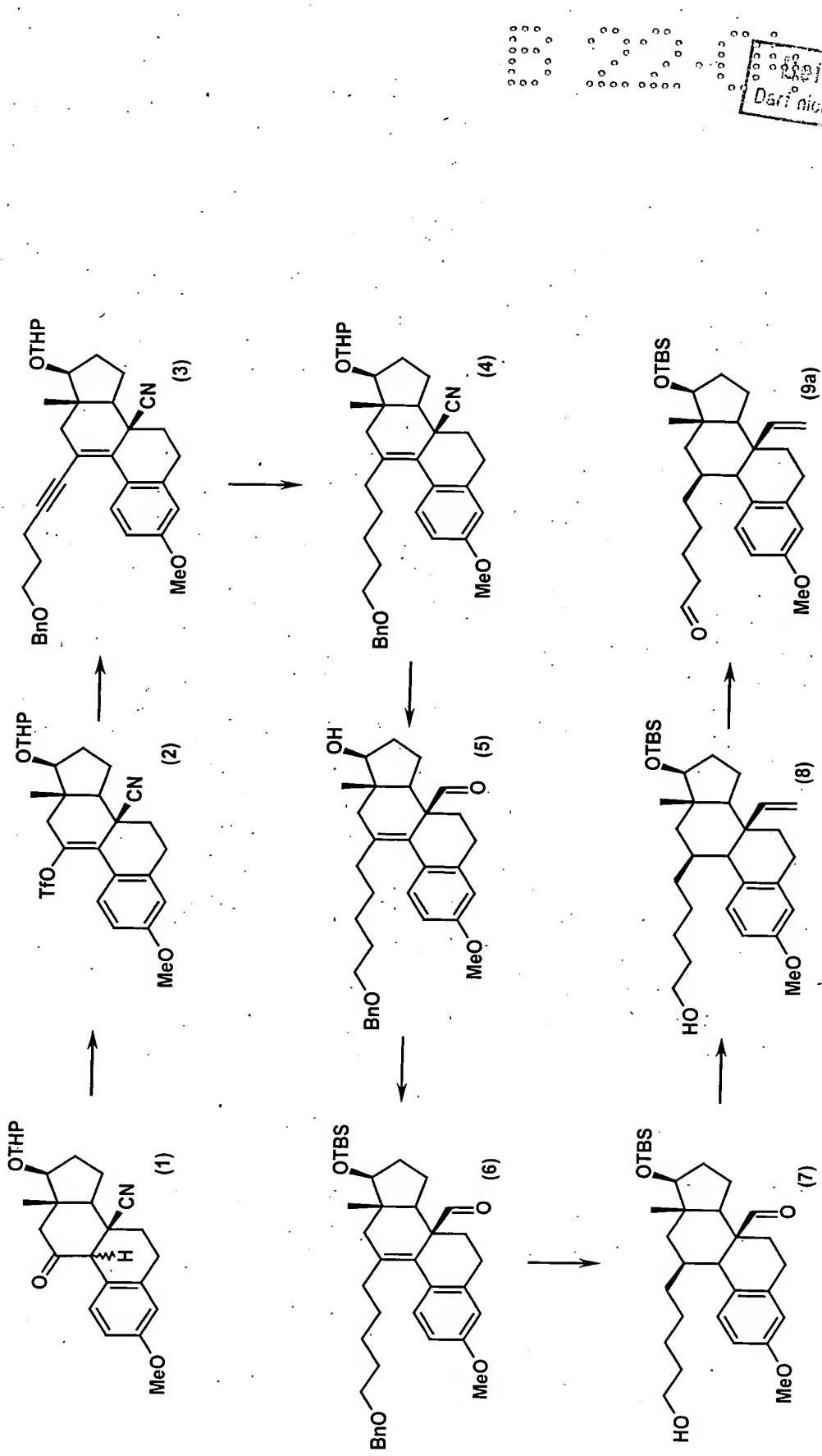
Beispiel 28**6-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-11 β -yl]capronitril (36) (Schema 2)**

20

16 mg Steroid **11** ergeben in der Umsetzung analog Vorschrift 1.2 7 mg Estratrienol **36** als farblosen Schaum (GC-MS: m/z theor.: 393, prakt.: 393).

Schemata 1

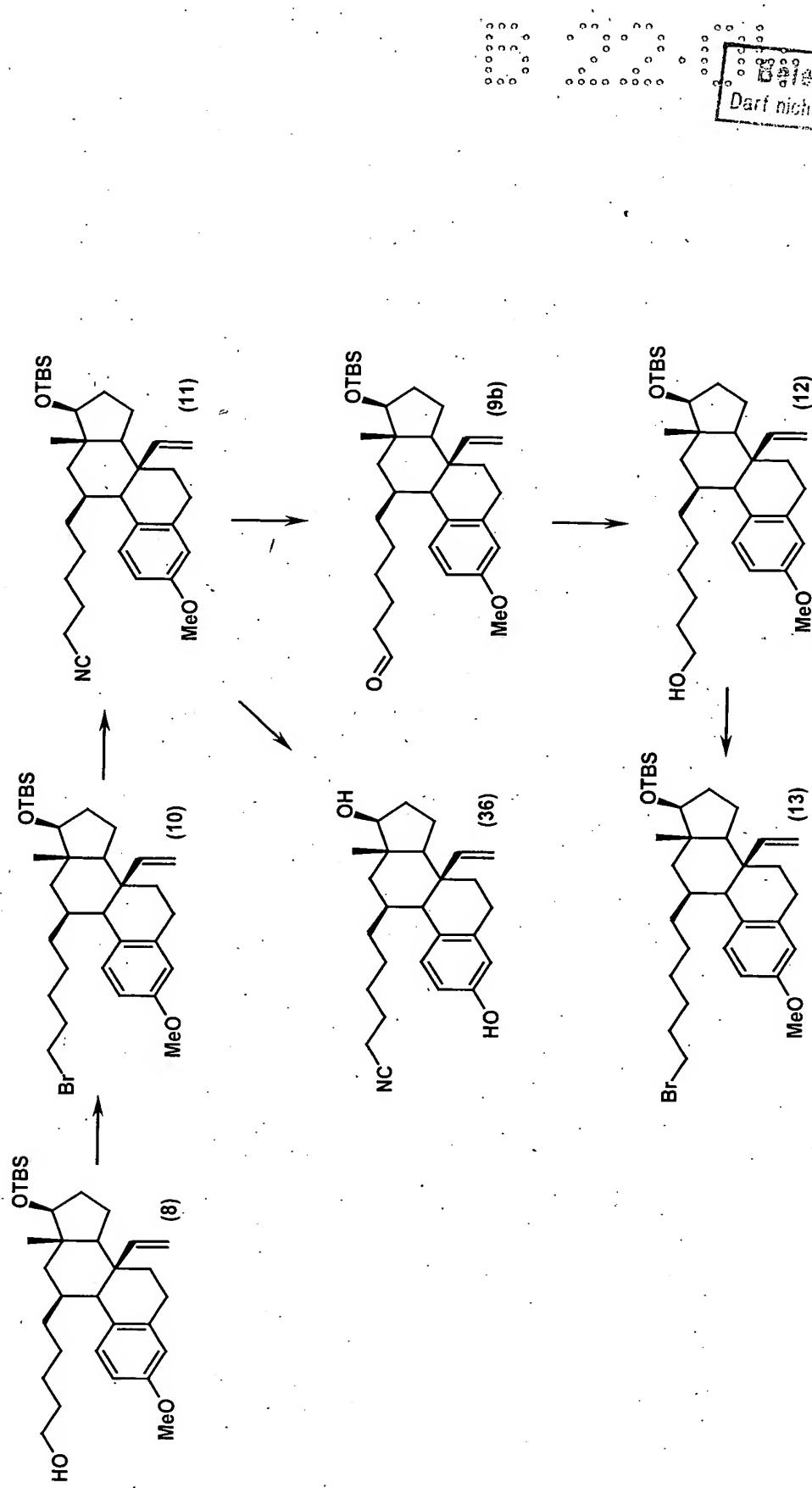
Syntheseschemata



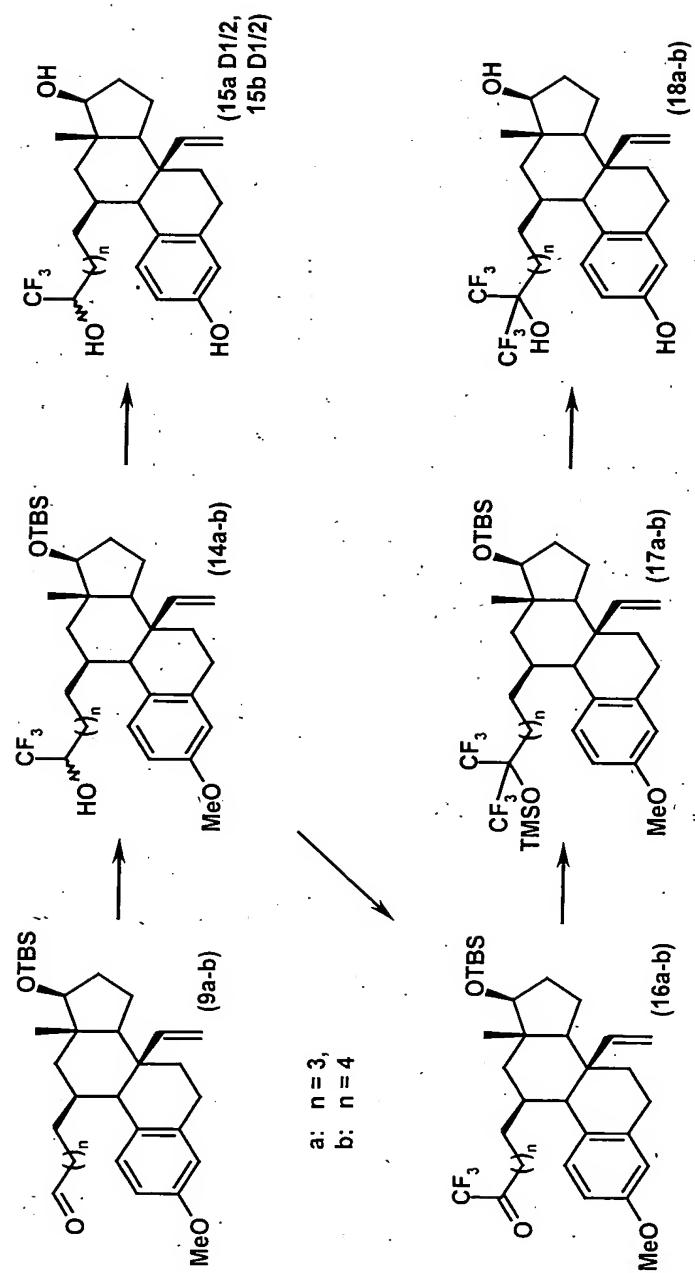
Dari nicht bearbeitet werden
56

Schema 2

55



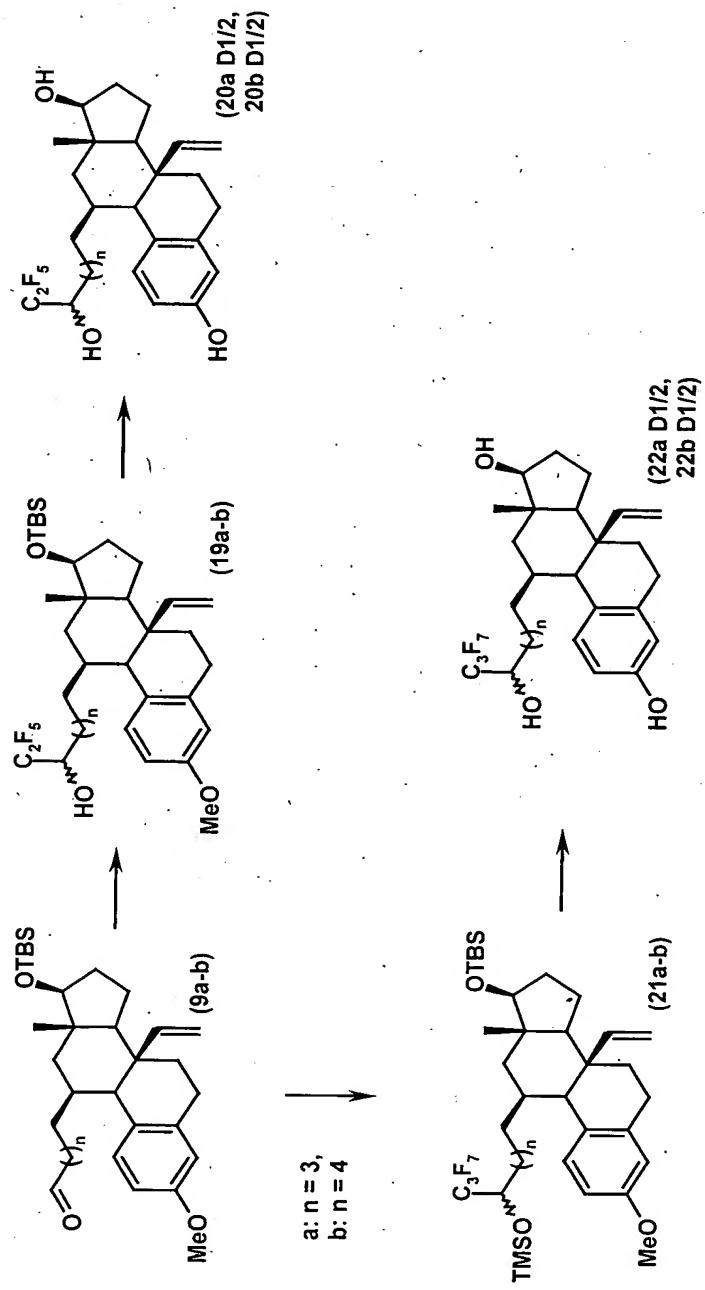
Schema 3



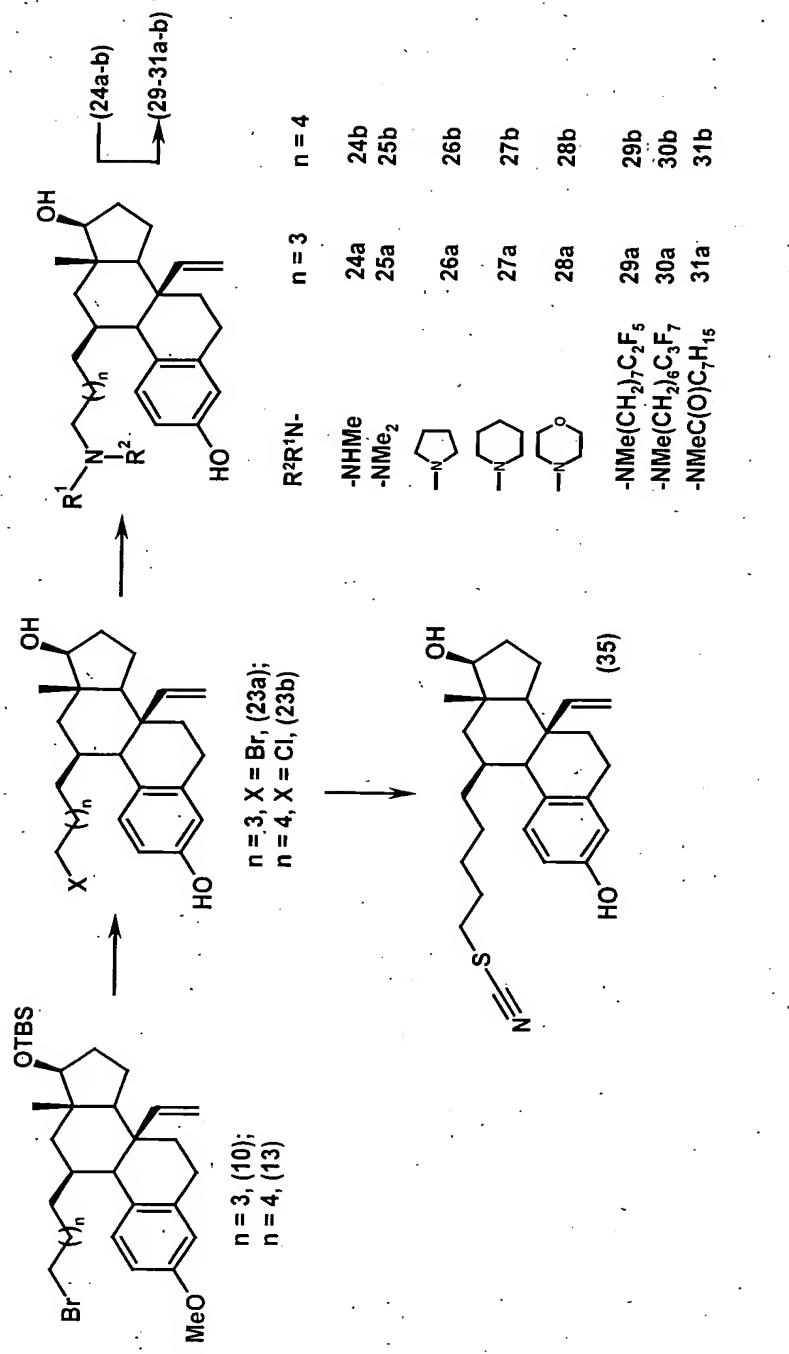
Biblioskopem
Dari nicht gelesen werden

57

Schema 4



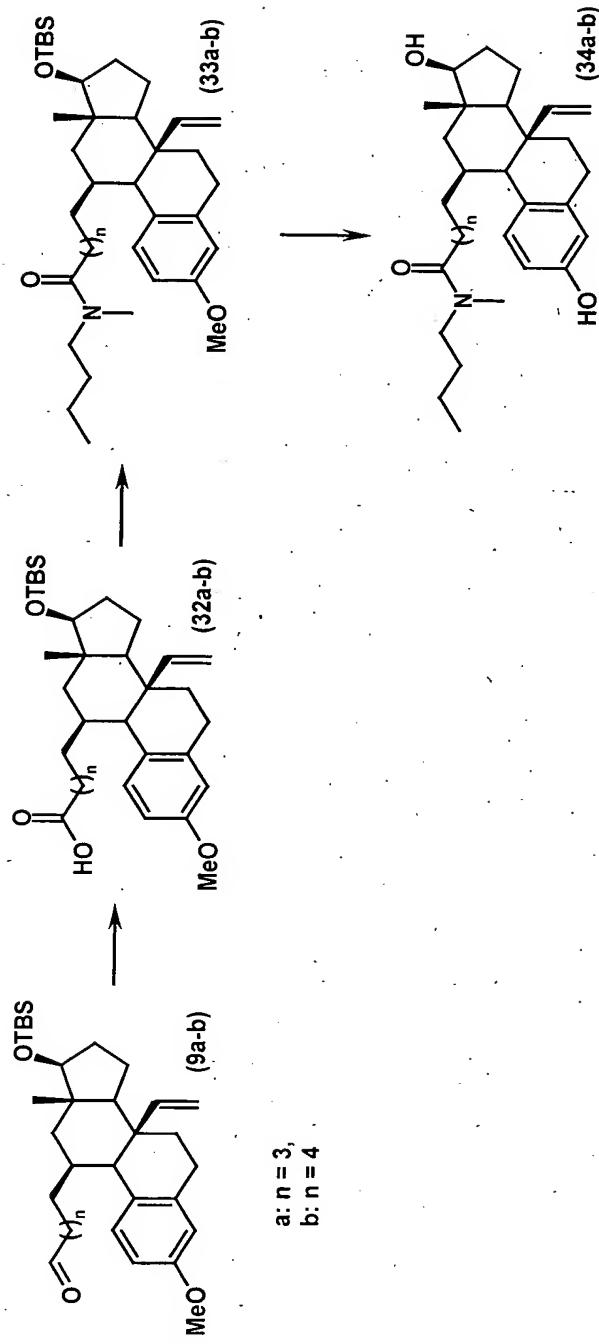
Schema 5



Belegexemplar
Durchschlagkopie darf werden

59

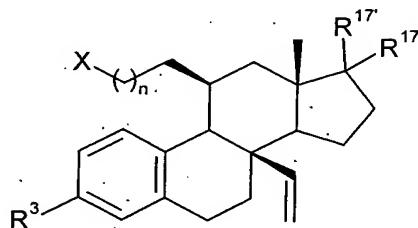
Schema 6



Patentansprüche

5

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

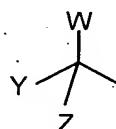


10 worin

R³ eine Gruppe R¹⁹-O-, R²⁰SO₂-O-, -O-C(O)R²¹;

n 3, 4, 5

15 X eine Gruppe der Formel II



II

worin

Z und W unabhängig voneinander R¹⁹,

20 oder

Z und W zusammen ein Sauerstoffatom,

Y -OR¹⁹, -CN, -SCN, ein Halogenatom, R²⁰, R²⁰SO₂-O-;

oder

25 Y R¹⁹ oder R²⁰, wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen;R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam ein Sauerstoffatom, eine Gruppe =CR²³R²⁴,

worin

30 R²³ und R²⁴ unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder ein Halogen;

oder

R¹⁷ Wasserstoff, -OR¹⁹ oder Halogen;

R^{17'} R¹⁹, -OR¹⁹, Halogen, R²⁰SO₂-O-, -C(O)R²¹ oder
5 -O-C(O)R²¹;

R¹⁹ ein Wasserstoffatom,
einen Rest der Formel C_pF_qH_r mit p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9; q>1 und
q+r = 2p+1;

10 eine unverzweigte C₁-C₈-Alkylgruppe oder verzweigte C₃-C₆-
Alkylgruppe, eine gegebenenfalls mit einem Phenyl-Rest substituierte
C₃-C₆-Cycloalkylgruppe, eine (C₃-C₆-Cycloalkyl)-C₁-C₄-alkylengruppe,
eine verzweigte oder unverzweigte C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine C₂-C₅-
Alkinylgruppe; oder eine unsubstituierte oder substituierte Aryl-,
15 Heteroaryl-, Heterocycl-, Aryl-C₁-C₄-alkylen-, Heteroaryl-C₁-C₄-alkylen
Gruppe;

R²⁰ eine R²¹R²²N-Gruppe; eine Gruppe -C(NOR¹⁹)H, oder eine Gruppe der
allgemeinen Formel III

20

III

worin

V -CH₂-, ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom, oder =N-R²⁵;

m 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8;

25 o 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8,
wobei deren Summe
m + o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ist;

30 R²¹ und R²² unabhängig voneinander R¹⁹;
R²⁵ R¹⁹, R²⁰SO₂- oder eine Acylgruppe -C(O)R²¹

darstellen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass Y = -OH, -CN, -SCN, ein Halogen, oder R²⁰ bedeutet.

5

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass Y = R²⁰, wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen.

10 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass

Y -OH, -CN, -SCN, ein Halogenatom, oder R²⁰;

und

R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam ein Sauerstoffatom,

15. oder

R¹⁷ Wasserstoff, -OH;

R^{17'} Wasserstoff, -OH, C₁-C₄-Alkylgruppe, C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine C₂-C₅-Alkinylgruppe, oder eine Trifluormethylgruppe darstellen.

20

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass

Y R²⁰, wenn Z und W zusammen ein Sauerstoffatom darstellen,

und

25 25. R¹⁷ und R^{17'} gemeinsam ein Sauerstoffatom,

oder

R¹⁷ Wasserstoff, -OH;

R^{17'} Wasserstoff, -OH, C₁-C₄-Alkylgruppe, C₂-C₅-Alkenylgruppe, eine C₂-C₅-Alkinylgruppe, oder eine Trifluormethylgruppe

30 darstellen.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich

11β-[6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17β-diol

35 (Diastereomer 1);

11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

5 11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
(Diastereomer 1),

11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
10 (Diastereomer 2),

11 β -[6,6,6-Trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7,7,7-Trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

15 11 β -[8,8,8-Trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,
11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

11 β -[7,7,7,6,6-Pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
20 (Diastereomer 2),

11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

11 β -[8,8,8,7,7-Pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

25 11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

11 β -[9,9,9,8,8-Pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
30 (Diastereomer 1),

11 β -[8,8,8,7,7,6,6-Heptafluor-5-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

11 β -[9,9,9,8,8,7,7-Heptafluor-6-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2)

11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 1),

5 11 β -[10,10,10,9,9,8,8-Heptafluor-7-hydroxydecyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol
(Diastereomer 2),

11 β -(5-Brompentyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[5-(Methylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

10 11 β -[5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[5-(1-Piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{5-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoronyl)amino]pentyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

15 11 β -{5-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoronyl)methylamino]pentyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{5-[Methyl(octanoyl)amino]pentyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(6-Chlorhexyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[6-(Methylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

20 11 β -[6-(Dimethylamino)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[6-(1-Piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

25 11 β -{6-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoronyl)amino]hexyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{6-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoronyl)methylamino]hexyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{6-[Methyl(octanoyl)amino]hexyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(7-Bromheptyl)-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

30 11 β -[7-(Methylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7-(Dimethylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7-(Pyrrolidin-1-yl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -[7-(1-Piperidyl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -(7-Morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol,

11 β -{7-[Methyl(9,9,9,8,8-pentafluoronyl)amino]heptyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol,

11 β -{7-[(9,9,9,8,8,7,7-Heptafluoronyl)methylamino]heptyl}-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol,

5 11 β -{7-[Methyl(octanoyl)amino]heptyl}-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol,
*N-n*Butyl-*N*-methyl-5-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-11 β -yl]valeramid,
*N-n*Butyl-*N*-methyl-6-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-11 β -yl]capronamid,
*N-n*Butyl-*N*-methyl-7-[3,17 β -dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-11 β -yl]oenanthamid,
11 β -(5-Thiocyanatopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol,

10 11 β -(6-Thiocyanatohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol,
11 β -(7-Thiocyanatoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-3,17 β -diol,
6-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-11 β -yl]capronitril,
7-[3,17 β -Dihydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-triene-11 β -yl]oenanthnitril,
17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl -

15 sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxyhexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl- sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl- sulfamat (Diastereomer 1),

20 17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl- sulfamat (Diastereomer 2),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl- sulfamat, (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl- sulfamat (Diastereomer 2),

25 17 β -Hydroxy-11 β -[6,6,6-trifluor-5-hydroxy-5-(trifluormethyl)hexyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7-trifluor-6-hydroxy-6-(trifluormethyl)heptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl-sulfamat,

30 17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8-trifluor-7-hydroxy-7-(trifluormethyl)octyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[7,7,7,6,6-pentafluor-5-hydroxyheptyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-triene-3-

35 yl-sulfamat (Diastereomer 2),

17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[8,8,8,7,7-pentafluor-6-hydroxyoctyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
5 17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 1),
17 β -Hydroxy-11 β -[9,9,9,8,8-pentafluor-7-hydroxynonyl]-8-vinyl-estra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat (Diastereomer 2),
11 β -[5-(Dimethylamino)pentyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
10 17 β -Hydroxy-11 β -[5-(Pyrrolidin-1-yl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[5-(1-Piperidyl)pentyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -(5-Morpholinopentyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
11 β -[6-(Dimethylamino)hexyl]-17 β -hydroxy-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -[6-(Pyrrolidin-1-yl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
15 17 β -Hydroxy-11 β -[6-(1-Piperidyl)hexyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
17 β -Hydroxy-11 β -(6-Morpholinohexyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
11 β -[7-(Dimethylamino)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
11 β -[7-(Pyrrolidin-1-yl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
11 β -[7-(1-Piperidyl)heptyl]-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat,
20 11 β -(7-Morpholinoheptyl)-8-vinylestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-sulfamat.

7. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß einem der vorherigen Ansprüche sowie einen pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und/oder Trägerstoff.

25 8. Pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der vorherigen Ansprüche, die neben mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 mindestens eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der GnRH-Antagonisten,
30 Progesteronrezeptorantagonisten, Mesoprogestinen, Gestagenen oder gewebeselektiven Gestagenen enthalten.

9. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels.

5 10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 9 zur Kontrazeption bei der Frau.

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 9 zur Kontrazeption beim Mann.

10. 12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 9 zur Behandlung von gutartigen oder bösartigen proliferativen Erkrankungen des Ovars.

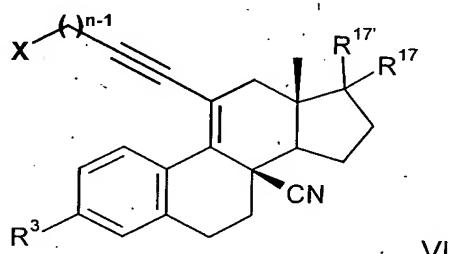
15 13. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung von Ovarialcarzinomen.

14. Verwendung nach Anspruch 12 zur Behandlung von Granulosazelltumoren.

15. 20. Verwendung nach einem der Ansprüche 9 bis 14 dadurch gekennzeichnet, dass die Funktion anderer östrogensensitiver Organe wie Uterus, Leber nicht beeinträchtigt wird.

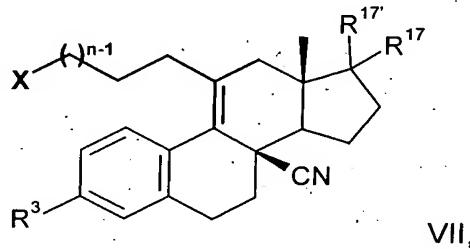
16. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VI

25



worin die Reste X, R³, R¹⁷, R^{17'} und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.

17. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VII

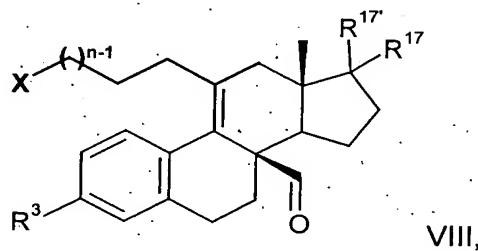


5

worin die Reste X, R³, R¹⁷, R^{17'} und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.

18. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel VIII

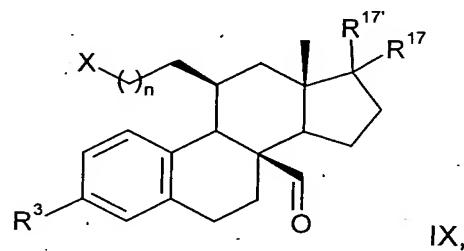
10



worin die Reste X, R³, R¹⁷, R^{17'} und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.

15

19. Zwischenprodukte der allgemeinen Formel IX



20

worin die Reste X, R³, R¹⁷, R^{17'} und n die gleiche Bedeutung haben wie die in der allgemeinen Formel I.